

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 12 月 19 日 (19.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/100433 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, (72) 発明者; および  
45/06, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/5377, A61P (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大川 滋紀  
29/00, 43/00 // C07D 417/04, 417/14 (OHKAWA, Shigenori) [JP/JP]; 〒569-1121 大阪府 高  
槻市 真上町 6 丁目 4 5 番 2 0 号 Osaka (JP). 成尾  
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05726 憲一 (NARUO, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒669-1535 兵庫県  
三田市 南が丘 1 丁目 1 番 2 号 Hyogo (JP). 森本 繁  
(22) 国際出願日: 2002 年 6 月 10 日 (10.06.2002) (MORIMOTO, Shigeru) [JP/JP]; 〒584-0067 大阪府 富  
田林市 錦織南 1 丁目 7 番 1 3 号 Osaka (JP). 長瀬 由  
(25) 国際出願の言語: 日本語 典 (NAGASE, Yoshinori) [JP/JP]; 〒563-0021 大阪府  
池田市 畑 4 丁目 2-5-2 0 1 Osaka (JP). 見渡 誠司  
(26) 国際公開の言語: 日本語 (MIWATASHI, Seiji) [JP/JP]; 〒563-0056 大阪府 池田  
市 栄町 8 番 1 0-2 0 1 号 Osaka (JP).
- (30) 優先権データ: (74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);  
特願2001-175224 2001 年 6 月 11 日 (11.06.2001) JP 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2 丁目  
特願2001-175273 2001 年 6 月 11 日 (11.06.2001) JP 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-  
aka (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修  
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP). (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS

(54) 発明の名称: 医薬組成物

(57) Abstract: Prevention/treatment for pain and/or suppression of the activation and/or inhibition of the formation of osteoclasts by using a p38MAP kinase inhibitor and/or a TNF- $\alpha$  production inhibitor. A method of relieving a P450-inhibitory effect of a compound having a pyridyl group or its salt characterized by introducing a substituent into the  $\alpha$ -position of the nitrogen atom in the pyridyl group of the above compound or its salt, or for relieving a P450-inhibitory effect of a compound having a pyridyl group and an aromatic hydrocarbyl group or its salt characterized by introducing a polar group into the aromatic hydrocarbyl group of the above compound or its salt.

(57) 要約:

p 3 8 M A P キナーゼ阻害薬または (および) T N F -  $\alpha$  産生阻害薬を含有してなる疼痛の予防・治療または (および) 破骨細胞の活性化抑制または (および) 形成阻害に関する

また、ピリジル基を含む化合物またはその塩の当該ピリジル基の窒素原子の  $\alpha$  位に置換基を導入することまたはピリジル基および芳香族炭化水素基を含む化合物またはその塩の当該芳香族炭化水素基に極性基を導入することを特徴とする当該化合物またはその塩の P 4 5 0 阻害作用の軽減方法に関する。

WO 02/100433 A1



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 医薬組成物

## 5 技術分野

本発明は、p 3 8 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ （産生阻害薬）を含有してなる疼痛の予防・治療剤または破骨細胞の活性化抑制または形成阻害剤に関する。

## 10 背景技術

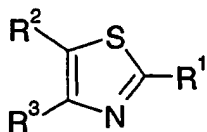
TNF- $\alpha$ （腫瘍壊死因子- $\alpha$ ）やIL-1（インターロイキン-1）等のサイトカイン類は、感染その他の細胞性ストレスに呼応して単球又はマクロファージ等の種々の細胞によって産生される生物学的物質である（Koj, A., Biochim. Biophys. Acta, 1317, 84-94 (1996))。

- 15 これらのサイトカイン類は、適量存在するときには免疫反応において重要な役割を担っているものの、過剰な産生は多くの炎症性疾患に関わっていると考えられている（Dinarello, C. A., Curr. Opin. Immunol., 3, 941-948 (1991))。MAPキナーゼのホモログとしてクローニングされたp 3 8 MAPキナーゼはこれらのサイトカイン類の産生の制御と受
- 20 容体にカップルしたシグナル伝達系に関与しており、p 3 8 MAPキナーゼの阻害は炎症性疾患の治療薬となる可能性がある（Stein, B., Anderson, D., Annual Report in Medicinal Chemistry, Bristol, J. A. (編集), Academic Press, 31巻, 289-298頁, 1996年）。

- 25 かかるp 3 8 MAPキナーゼの阻害作用を有するとして、イミダゾール誘導体が特表平7-50317号公報（WO 93/14081）に、オキサゾール誘導体が特表平9-505055号公報（WO 95/13067）にそれぞれ記載されている。

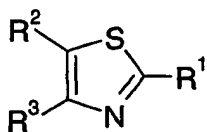
一方、チアゾール系化合物としては、以下の化合物等が知られている。

1) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、トロンボキサン $A_2$  (TXA $_2$ ) 合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



5 [式中、R<sup>1</sup> はシクロアルキル基、環状アミノ基、置換基として低級アルキル、フェニル、アセチルあるいは低級アルコキシカルボニルアセチルを1又は2個有していてもよいアミノ基、置換基としてヒドロキシル、カルボキシルあるいは低級アルコキシカルボニルを有していてもよいアルキル基又は置換基としてカルボキシル、2-カルボキシエチルあるいは2-カルボキシ-1-プロペニルを有していてもよいフェニル基を、R<sup>2</sup> は置換基として低級アルキルを有していてもよいピリジル基を、R<sup>3</sup> は置換基として低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン又はメチレンジオキシを有していてもよいフェニル基を示す。] で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩 (特開昭60-58981号公報)。

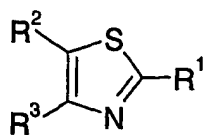
15 2) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA $_2$  合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式



20 [式中、R<sup>1</sup> は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、R<sup>2</sup> はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R<sup>3</sup> は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。] で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩 (特開昭61-10580号公報)。

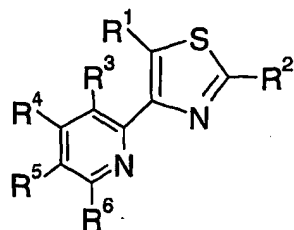
3) 鎮痛、解熱、抗炎症、抗潰瘍、TXA $_2$  合成酵素阻害、血小板凝集抑制作用を有する、式





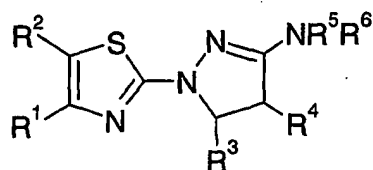
〔式中、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、炭素を結合手とする異項環基又はアミノ基を、R<sup>2</sup>はアルキル基で置換されていてもよいピリジル基を、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよいアリール基を示す。〕で表される1, 3-チアゾール誘導体又はその塩 (USP 4,612,321)。

4) 胃酸分泌阻害作用を有するとして、式



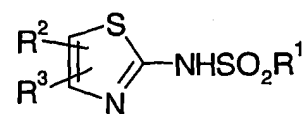
〔式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよいフェニル、R<sup>2</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル又は(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar、nは0~2、Arは置換されていてもよいフェニル、R<sup>3</sup>は水素又はC<sub>1-4</sub>アルキル、R<sup>4</sup>は水素、C<sub>1-4</sub>アルキル等、R<sup>5</sup>は水素又はC<sub>1-4</sub>アルキル、R<sup>6</sup>は水素、C<sub>1-4</sub>アルキル等を示す。〕で表される化合物又はその塩 (特表平7-503023号公報、WO93/15071)。

5) 抗炎症剤、抗アレルギー剤である式



〔式中、R<sup>1</sup>はピリジル等、R<sup>2</sup>はフェニル等、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は水素又はメチル、R<sup>5</sup>はメチル等、R<sup>6</sup>は水素、メチル等を示す。〕で表される化合物又はその塩 (DE-A-3601411)。

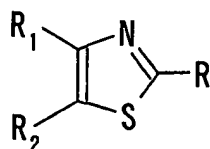
6) 抗炎症、解熱、鎮痛、抗アレルギー作用を有するとして、式



〔式中、R<sup>1</sup>はハロゲンで置換された低級アルキル、R<sup>2</sup>はピリジル等、R<sup>3</sup>はフェ

ニル等を示す。) で表される化合物又はその塩 (特開平5-70446号公報)。

7) TNF- $\alpha$  の選択的産生阻害作用及び/又は IFN- $\gamma$  の産生阻害作用を有するとして、式



- 5 [式中、Rは低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基等であり、R<sup>1</sup>は低級アルキル基等で置換されていてもよいシクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>は置換基されていてもよいアリール基等を示す。) で表されるチアゾール化合物又はその医薬上許容しうる塩 (特開平11-49762号公報)。

- 10 WO00/64894号公報には、N-オキシド化されていてもよい式



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、

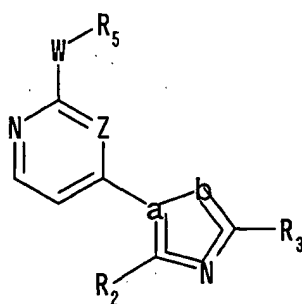
- 15 R<sup>3</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

Xは酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

Yは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR<sup>4</sup> (式中、R<sup>4</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表さ

- 20 れる基を、及びZは結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩が優れた p38MAPキナーゼ阻害作用やTNF- $\alpha$  阻害作用を有し、p38MAPキナーゼ関連疾患やTNF- $\alpha$  関連疾患の予防治療剤として有用であることが記載されている。

WO00/63204号公報には、式



[式中、aはNまたはCを；

bはaがNのときCHを、aがCのときOを；

=はアゾール環がイミダゾール環またはオキサゾール環であるかによって単結

5 合または二重結合を；

ZはNまたはCHを；

Wは $-NR_6-Y-$  ( $R_6$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基、 $C_{7-19}$ アラルキル基または $C_{4-19}$ ヘテロアラルキル基を、-

10  $Y-$ は $C_{1-4}$ アルキレン基または結合手を示す)、 $-O-$ または $-S-$ を、

$R_2$ はフェニル基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、アミド、チオアミド、カルボキシレート、チオカルボキシレート、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、アミノおよびモノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノから成る群から選ばれる1または2個以上の置換基で置換されていてもよい) を、

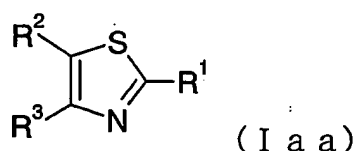
15  $R_3$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-4}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-18}$ ヘテロシクロアルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$  (それぞれヒドロキシで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン原子、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、

20 、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基 (さらにヘテロ原子を含んでいてもよい) から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい) を、

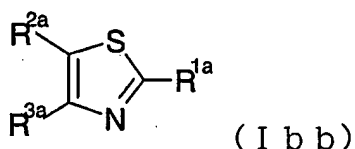
$R_5$ は $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $C_{3-12}$ シクロアル

- キル基（それぞれC<sub>1-4</sub>アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ、アミノ、モノー又はジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基（さらにヘテロ原子を含んでいてもよい）から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換  
5 されている）を示す。）で表される化合物又はその塩がp 38 MAPキナーゼ阻害作用を有し、リウマチ関節炎等の予防治療剤として有用であることが記載されている。

WO 01/10865号公報には、式



- 10 [式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、R<sup>2</sup>は芳香族基を含まない置換基を有する4-ピリジル基、及びR<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。]で表される化合物などの5位が芳香族基を含まない置換基を有する4-ピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物（ただし、N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミドおよび4-[2-(アセチルアミノ)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル アセタートを除く）  
15 またはその塩や、式



- 20 [式中、R<sup>1a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、R<sup>2a</sup>は芳香族基を含まない置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピリジル基、及びR<sup>3a</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。]で表される化合物などの5  
25 位が芳香族基を含まない置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピ

リジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物（ただし、N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミドおよび4-[2-(アセチルアミノ)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル アセタートを除く）またはその塩が優れたp38MAPキナーゼ阻害作用やTNF- $\alpha$  阻害作用を有し、p38MAPキナーゼ関連疾患やTNF- $\alpha$  関連疾患の予防治療剤として有用であることが記載されている。

#### 発明の開示

本発明は、p38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬を含有してなる疼痛の予防・治療剤または破骨細胞の活性化抑制もしくは形成阻害剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記の課題に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、リウマチ、関節炎等の疾患の予防・治療剤として用いられるp38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、予想外にも疼痛に対して優れた予防・治療効果を発揮し、また破骨細胞の活性化を抑制し、破骨細胞の形成を阻害することをも見い出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに検討を行った結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

〔1〕 p38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬を含有してなる疼痛予防・治療または（および）破骨細胞の活性化抑制または（および）形成阻害剤、

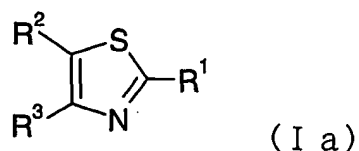
〔2〕 p38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬を含有してなる第〔1〕項記載の疼痛予防・治療剤、

〔3〕 p38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬を含有してなる第〔1〕項記載の破骨細胞の活性化抑制または（および）形成阻害剤

〔4〕 p38MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、5位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化

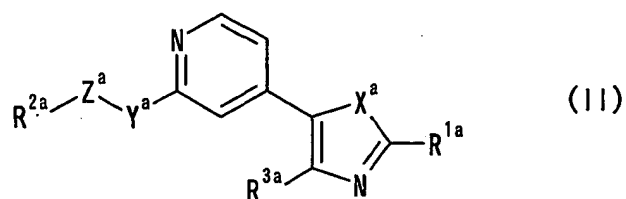
化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の剤、

〔5〕 p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、  
式



5 〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいピリジル基、及びR<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の剤、

10 〔6〕 p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、N-オキシド化されていてもよい式

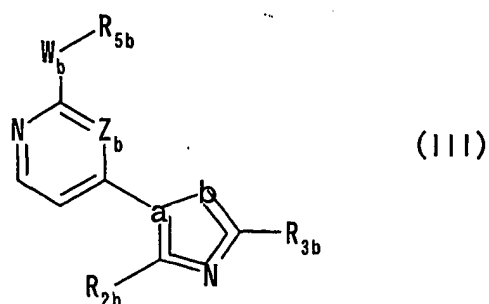


〔式中、R<sup>1a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、

15 R<sup>2a</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、R<sup>3a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、X<sup>a</sup>は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、Y<sup>a</sup>は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR<sup>4a</sup>（式中、  
20 R<sup>4a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）で表される基を、及びZ<sup>a</sup>は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の剤、

〔7〕 p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、

式



[式中、aはNまたはCを；

bはaがNのときCHを、aがCのときOを；

5    =はアゾール環がイミダゾール環またはオキサゾール環であるかによって単結合または二重結合を；

$Z_b$ はNまたはCHを；

$W_b$ は $-NR_{6b}-Y_b-$  ( $R_{6b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基、 $C_{7-19}$ アラルキル基または $C_{4-19}$ ヘテロアラルキル基を、  
10     $-Y_b-$ は $C_{1-4}$ アルキレン基または結合手を示す)、 $-O-$ または $-S-$ を、

$R_{2b}$ はフェニル基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、アミド、チオアミド、カルボキシレート、チオカルボキシレート、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、アミノおよびモノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノから成る群から選  
15    ばれる1または2個以上の置換基で置換されていてもよい) を、

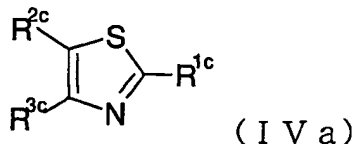
$R_{3b}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-18}$ ヘテロシクロアルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$  (前記の $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-18}$ ヘテ  
20    ロシクロアルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$ は、それぞれヒドロキシで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン原子、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいカルボニル、アミノ、モノー又

はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基（さらにヘテロ原子を含んでいてもよい）から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい）を、

- 5  $R_{5b}$ は $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $C_{3-12}$ シクロアルキル基（それぞれ $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基（さらにヘテロ原子を含んでいてもよい）から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい）を示す。）で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の剤、

〔8〕 p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、5位が、芳香族基を含まない置換基を有する4-ピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物（IV）若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の剤、

- 15 〔9〕 該1, 3-チアゾール化合物が式

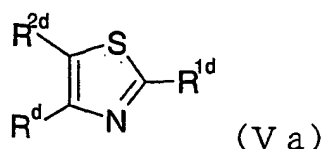


- 〔式中、 $R^{1c}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、 $R^{2c}$ は芳香族基を含まない置換基を有する4-ピリジル基、及び
- 20  $R^{3c}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩である第〔8〕項記載の剤、

- 〔10〕 p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、5位が、芳香族基を含まない置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物（V）若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の剤、
- 25

〔11〕 該1, 3-チアゾール化合物が式





〔式中、 $R^{1d}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、

$R^{2d}$ は芳香族基を含まない置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有する

5 ピリジル基、及び

$R^{3d}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩である第〔10〕項記載の剤、

〔12〕 p 38 MAPキナーゼ阻害薬または(および) TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、5位が、芳香族基を含まない置換基を4-ピリジル基の窒素原子の隣りの位置  
10 に有する4-ピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物(VI)若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の剤、

〔13〕 p 38 MAPキナーゼ阻害薬または(および) TNF- $\alpha$  産生阻害薬が

N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-  
15 チアゾール-2-イル] アセトアミド、

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド、

N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド、

20 N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド、

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド、

N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド、  
25

N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド、

- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、
- 5 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
10 ル] -4-フェニルブチルアミド、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] ベンズアミド、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
- 15 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] ベンズアミド、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3-フェニルプロピオンアミド、
- N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-  
20 5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、
- N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、
- 25 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、
- N-ペンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル  
] -2-ピリジル] アミン、

- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
- 5 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イ  
ル] -2-ピリジル] アミン、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
10 ジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル  
] -2-ピリジル] アミン、  
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
- 15 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,  
3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾー  
20 ル-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾー  
ル-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
ゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、
- 25 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
ゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
ゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、

- N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、
- 5 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、
- N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、
- (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ
- 10 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、
- (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、
- (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、
- 15 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、
- (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、
- (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ
- 20 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、
- (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、
- (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ
- 25 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

- N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、
- 5 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、
- N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、
- 10 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、
- (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、
- 15 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、
- (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、
- (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、
- 20 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、
- (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、
- (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、
- 25 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

5 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミンまたはその塩である第〔1〕項記載の剤、

10 〔14〕①閉経後または老人性の原発性骨粗鬆症、②炎症、血液系悪性疾患、内分泌異常または薬剤投与に起因する続発性骨粗鬆症、③腫瘍の骨転移またはリウマチに伴う骨・関節組織の破壊または変形、④Paget 病または⑤高カルシウム血症の予防・治療剤である第〔3〕項記載の剤、

〔15〕哺乳動物に対して、p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬の有効量を投与することを特徴とする疼痛の予防・治療方法、

〔16〕哺乳動物に対して、p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬の有効量を投与することを特徴とする破骨細胞の活性化抑制または（および）形成阻害方法、

〔17〕哺乳動物に対して、p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬の有効量を投与することを特徴とする、①閉経後または老人性の原発性骨粗鬆症、②炎症、血液系悪性疾患、内分泌異常または薬剤投与に起因する続発性骨粗鬆症、③腫瘍の骨転移またはリウマチに伴う骨・関節組織の破壊または変形、④Paget 病または⑤高カルシウム血症の予防・治療方法、

〔18〕疼痛の予防・治療剤を製造するための p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬の使用、

〔19〕破骨細胞の活性化抑制または（および）形成阻害剤を製造するための p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬の使用、および

〔20〕①閉経後または老人性の原発性骨粗鬆症、②炎症、血液系悪性疾患、内分泌異常または薬剤投与に起因する続発性骨粗鬆症、③腫瘍の骨転移またはリウマチに伴う骨・関節組織の破壊または変形、④Paget 病または⑤高カルシウム血症の予防・治療剤を製造するための p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬の使用、

〔21〕ピリジル基を含む化合物またはその塩の当該ピリジル基の窒素原子の  $\alpha$  位に置換基を導入することを特徴とする当該化合物またはその塩の P 4 5 0 阻害作用の軽減方法、

〔22〕ピリジル基および芳香族炭化水素基を含む化合物またはその塩の当該芳香族炭化水素基に極性基を導入することを特徴とする当該化合物またはその塩の P 4 5 0 阻害作用の軽減方法、

〔23〕さらに当該ピリジル基の窒素原子の  $\alpha$  位に置換基を導入する第〔22〕項記載の方法、

〔24〕P 4 5 0 が CYP 2 C 9、CYP 2 D 6 または CYP 3 A 4 である第〔21〕または〔22〕項記載の方法、

〔25〕置換基が (i) ハロゲン原子、  
(ii)  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{3-6}$  シクロアルキル基、 $C_{6-14}$  アリール基または  $C_{7-16}$  アラルキル基〔これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{6-14}$  アリール、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$  アリールオキシ、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ、 $C_{7-16}$  アラルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、モノ- $C_{6-14}$  アリールアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{6-14}$  アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$  シクロア

- ルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル、5又は6員複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群（置換基A群）から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい）、

(iii) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、

- 25 (iv) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$

（式中、 $R^5$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_3$

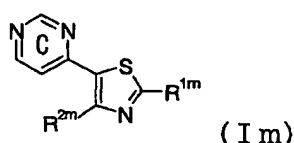


- <sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub>アリール基若しくはC<sub>7-16</sub>アラルキル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を、R<sup>6</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を、
- 5、R<sup>7</sup>は①置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub>アリール基若しくはC<sub>7-16</sub>アラルキル基又は②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし
- 10 14員の複素環基を示す)で示されるアシル基、
- (v)アミノ基(このアミノ基は、①置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub>アリール基若しくはC<sub>7-16</sub>アラルキル基、②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1
- 15 ないし4個含む5ないし14員の複素環基、および③上記(iv)で示されるアシル基から成る群から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい)、
- (vi)1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非
- 20 芳香族環状アミノ基(この環状アミノ基は、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)、および
- (vii)置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ基またはC<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ基から
- 25 選ばれる1ないし3個である第〔21〕または〔23〕項記載の方法、
- 〔26〕極性基が(1)ハロゲン原子、(2)ヒドロキシ、(3)置換基A群から選ばれる置換基および上記(iv)で示されるアシルから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ、(4)ニトロ、(5)カルボキシ、(6)ホルミル、(7)置換

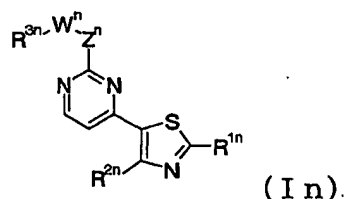
- 基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ、(8) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(9) シアノおよび(10) 上記(1)～(9)で示される基を置換基として1ないし3個持つC<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>6-14</sub>アリールから選ばれる
- 5 1ないし3個である第〔22〕項記載の方法に関する。

本発明は、さらに、

〔27〕 p38 MAPキナーゼ阻害薬または(および) TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、N-オキシド化されていてもよい式



- 10 〔式中、C環は置換基を有していてもよい4-ピリミジニル基を、  
R<sup>1b</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、  
R<sup>2n</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである第〔1〕項記載の剤、
- 15 〔28〕化合物(Im)が、N-オキシド化されていてもよい式

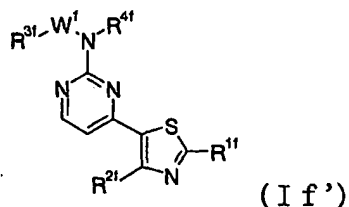


- 〔式中、Z<sup>n</sup>は結合手、-NR<sup>4n</sup>- (R<sup>4n</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、  
W<sup>n</sup>は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、
- 20 R<sup>1n</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、  
R<sup>2n</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を、  
R<sup>3n</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩である第〔27〕

〕項記載の剤、

〔29〕  $W^n$  および  $Z^n$  がともに結合手である第〔28〕項記載の剤、

〔30〕 化合物 (Im) が、N-オキシド化されていてもよい式



5 〔式中、 $W^1$  は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

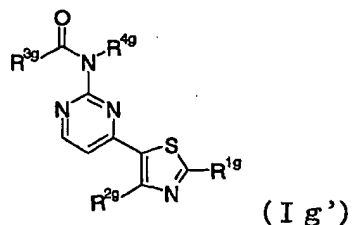
$R^{11}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{21}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

10  $R^{31}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{41}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩である第〔27〕項記載の剤、

〔31〕 化合物 (If') が、N-オキシド化されていてもよい式



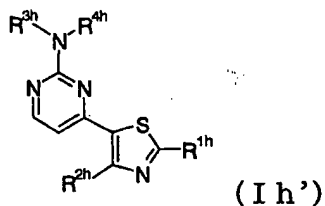
15 〔式中、 $R^{19}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{29}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{39}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

20  $R^{49}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩である第〔30〕項記載の剤、

〔32〕 化合物 (If') が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $R^{1h}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2h}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

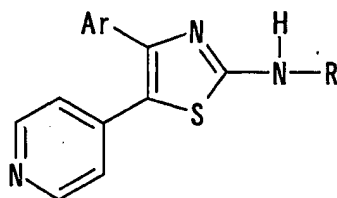
- 5  $R^{3h}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4h}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される化合物またはその塩である第〔30〕項記載の剤に関する。

- 10 本発明に用いられる p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬としては、p 3 8 MAP キナーゼ阻害作用または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害作用を有する物質であれば特に限定されないが、例えば、以下の化合物（I）～（VII）などが挙げられる。

〔化合物（I）〕

- 15 (1) 5 位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された 1, 3-チアゾール化合物又はその塩、
- (2) 5 位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された 1, 3-チアゾール化合物又はその塩（ただし、式



20

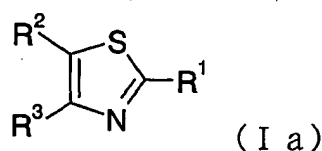
〔式中、Ar は芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、R は水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数 10 個以下の 1 価の芳香族基を示す。〕で表される化合物又

はその塩を除く)、

(3) 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよい芳香族基で4位が置換された1, 3-チアゾール化合物である第(1)項又は第(2)項記載の化合物、

5 (4) 1, 3-チアゾール化合物が、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいアミノ基で2位が置換された1, 3-チアゾール化合物である第(1)項又は第(2)項記載の化合物、

(5) 1, 3-チアゾール化合物が、式



10 [式中、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、R²は置換基を有していてもよいピリジル基、及びR³は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。] で表される化合物又はその塩である第(1)項又は第(2)項記載の化合物、

15 (6) R¹は(i) 水素原子、

(ii) C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-14</sub>アリール基又はC<sub>7-16</sub>アラルキル基

[これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル、カルボキシC<sub>2-6</sub>アルケニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>6-14</sub>アリール、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、C<sub>6-14</sub>アリールオキシ、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>6-14</sub>アリールチオ、C<sub>7-16</sub>アラルキルチオ、アミノ、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、モノ-C<sub>6-14</sub>アリールアミノ、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>6-14</sub>アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、C

$3-6$  シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ-カルボニル、5 又は 6 員複素環-カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、  
 5 ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル、5 又は 6 員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニルアミノ、  
 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ、 $C_{6-14}$  アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1 個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含んでいてもよい 5 ないし 7 員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、5 ないし 10 員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 10 員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群（置換基 A 群）から選ばれる置換基を有していてもよい、  
 20

(iii) 上記の置換基 A 群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員の複素環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価の複素環基、  
 25

(iv) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$  又は  $-SO_2-R^7$

(式中、 $R^5$  は①水素原子、②上記 (ii) に示した  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アル

- ケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③上記 (iii) に示した複素環基を、 $R^6$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $R^7$ は①上記 (ii) に示した $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は②上記 (iii) に示した複素環基を示す) で表されるアシル基、
- (v) アミノ基 (このアミノ基は、①上記 (ii) に示した $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基、②上記 (iii) に示した複素環基、③上記 (iv) に示したアシル基及び④上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)、又は
- (vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基 (この環状アミノ基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基及びオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい) を;

$R^2$ は上記の置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリジル基を;

- $R^3$ は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の芳香族複素環基を示す第(5)項記載の化合物、

- (7)  $R^1$ が①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ

- ー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル及びニトロから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基（好ましくは $C_{6-10}$ アリール）、
- 5 ②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{1-8}$ アルキル基、
- 10 ③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、
- 15 ④ $C_{7-16}$ アラルキル基（例、フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基）、
- 20 ⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基（例、ピリジル、チエニル等の5ないし6員の芳香族複素環基）、
- ⑥ $C_{6-14}$ アリール（例、フェニル）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、ピペラジノ等の5又は6員の非芳香族環状アミノ基）、
- 25 ⑦次の(1)～(7)から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基〔(1)  $C_{1-6}$ アルキル、(2)  $C_{6-14}$ アリール、(3)  $C_{7-16}$ アラルキ



- ル、(4) 炭素原子以外窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基(例、ピリジル)、(5) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有して
- 5 いてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルカルボニル、 $C_{6-14}$ アリールカルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニル基、(6) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、モノー若しくはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ等から選ばれる
- 10 置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-14}$ アリールカルバモイル基、(7) ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキリデン)、又は
- ⑧カルボキシ基である第(5)項記載の剤、
- (8)  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である第(5)項記載の化合物、
- 15 (9)  $R^2$ が置換基を有していてもよい4-ピリジル基である第(5)項記載の化合物、
- (10)  $R^3$ が置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基である第(5)項記載の化合物、
- (11)  $R^3$ が置換基を有していてもよいフェニル基である第(5)項記載の
- 20 化合物、
- (12)  $R^3$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、カルボキシ $C_{1-8}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ及び $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である第(5)項記載の化合物、
- 25 (13)  $R^3$ がハロゲン原子及び $C_{1-6}$ アルキル基から選ばれる置換基を有してい

てもよいフェニル基である第(5)項記載の化合物、

- (14)  $R^1$ が①式:  $-(C=O)-R^5$  又は  $-(C=O)-NR^5R^6$  [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基、② $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基又は③ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を、

$R^2$ がピリジル基を、

- 10  $R^3$ がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基を示す第(5)項記載の化合物、

- (15)  $R^1$ が(i) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル又は $C_{6-14}$ アリール、

- 20 (ii) 5員複素環基、

- (iii) (1)  $C_{1-6}$ アルキル、(2)  $C_{6-14}$ アリール、(3)  $C_{7-16}$ アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環-カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキリデンを有していてもよいアミノ基、

(iv)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は

(v) カルボキシ基を、

$R^2$ がピリジル基を、

- 5  $R^3$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）を示す第（5）項記載の化合物、

（16） $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキルスルホニルを有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基を、 $R^2$ がピリジル基を、 $R^3$ がハロゲン原子を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基を示す第（5）項記載の化合物、

- （17）N-エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A 23-269）、
- 15 N-プロピル-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A 23-276）、
- N-ブチル-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A 23-280）、
- 20 N-ペンジル-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A 23-281）、
- N-プロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A 23-290）、
- N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン（参考例A 23-291）、
- 25 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア（参考例A 23-296）、
- 4-[[[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チア

- ゾールー2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 23-299)、  
 メチル4-[2-[4-(メチルチオ)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,  
 3-チアゾールー4-イル]フェニルエーテル (参考例A 23-300)、  
 4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 5 アゾールー2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 23-302)、  
 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
 ールー2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 23-303)、  
 4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾールー2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 23-305)、  
 10 4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
 ールー2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 23-306)、  
 4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾールー2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 23-308)、  
 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
 15 ールー2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 23-309)、  
 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
 ールー2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 23-310)、  
 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
 ールー2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 23-311)、  
 20 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
 ールー2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 23-312)、  
 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
 ールー2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 23-313)、  
 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
 25 ールー2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 23-314)、  
 N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾールー2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例A 23-315)、  
 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)]

- 1, 3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド (参考例A 2 3-3 2 5)、  
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 2 3-3 2 6)、  
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 5 アゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 2 7)、  
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 2 8)、  
 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)  
 -1, 3-チアゾール-2-イル]アセトアミド (参考例A 2 3-3 2 9)、  
 10 4-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-  
 チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 2 3-3 3 7)、  
 3-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-  
 チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 2 3-3 4 2)、  
 4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3  
 15 -チアゾール (参考例A 4 4-1)、  
 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾール-2-イル]フェニルスルフィド (参考例A 4 4-7)、  
 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾール-2-イル]フェニルスルホキシド (参考例A 4 4-8)、  
 20 メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
 アゾール-2-イル]フェニルスルホン (参考例A 4 4-2 6)、又はその塩。

「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$  又は  $-SO_2-R^7$  (式中、 $R^5$ は  
 25 水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい  
 複素環基、 $R^6$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^7$ は置換基を有していてもよい  
 炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表されるアシ  
 ル基等が挙げられる。

前記式中、 $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基（例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等）等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

- 5 「アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が好ましい。

- 「アルケニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルケニル（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルー  
10 2-プロペニル、1-メチルー2-プロペニル、2-メチルー1-プロペニル等）等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルキニル（例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等）等が好ましい。

- 15 「シクロアルキル」としては、例えば $C_{3-6}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が好ましい。

「アリール」としては、例えば $C_{6-14}$ アリール（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）等が好ましい。

- 20 「アラルキル」としては、例えば $C_{7-16}$ アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等）等が好ましい。

- $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として  
25 は、例えばオキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル（例、2-カルボキシエテ

- ニル、2-カルボキシ-2-メチルエチル等)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、ハロゲン化されてい
- 5 てもよい  $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ (例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ (例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ (例、
- 10 フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ (例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ
- 15 等)、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)
- 20 、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5又は6員複素環-カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキ
- 25

- ルーカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、モノ-又はジ-5又は6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ (例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽



和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等）、スルホ等が挙げられる。

10 該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

25 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル）等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、

ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

10 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、  
15 ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1  
20 ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、  
25 ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒

素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

- 5 該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、C<sub>6-14</sub>アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）、C<sub>1-6</sub>アルキル-
- 10 カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、
- 15 2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、オキソ等が1ないし3個挙げられる。

- R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環
- 20 式）複素環、好ましくは(i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環又は(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられる。

- 上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフエン、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[b]フラン、ベン
- 25 ズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノ

リン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし  
5 複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリア  
10 ゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン等が挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む  
15 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル  
20 、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ〔b〕チエニル、3-ベンゾ〔b〕チエニル、2-ベンゾ〔b〕フラニル、3-ベンゾ〔b〕フラニル等の芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。  
25

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

- 10 該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記 $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

- 15 該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

$R^6$ で示される「 $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

- 20  $R^7$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記 $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、 $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。

- 25  $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、 $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」が挙げられる。

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、(1) 置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基及び(2) 置換基を有していてもよい環

状アミノ基が挙げられる。

上記(1)の「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキリデン（例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等）等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「置換基」としては、前記R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。

上記「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

上記(2)の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル、3,4-ジヒドロ-1(2H)-ピリミジニル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」と同様のもの等が1ないし3個挙げられる。

1 個のオキソを有する 5 ないし 7 員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、  
 2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-  
 イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル  
 、2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、2-オキソ-3  
 5 , 4-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル  
 、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラ  
 ジン-1-イル、2-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン-1-  
 イル等が挙げられる。

$R^1$ は好ましくは、置換基を有していてもよいアミノ基及び置換基を有してい  
 10 てもよいアリール基等である。該「置換基を有していてもよいアミノ基」として  
 好ましくは、式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$   
 、 $-(C=S)-NHR^5$  又は  $-SO_2-R^7$  [式中、各記号は前記と同意義を示  
 す。] で表されるアシルを 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基等である。

更に好ましくは、 $R^1$ は、式： $-(C=O)-R^5$  又は  $-(C=O)-NR^5R^6$  [   
 15 式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを 1 又は 2 個有してい  
 てもよいアミノ基等である。

該「置換基を有していてもよいアリール基」として好ましくは、例えば  $C_{1-6}$   
 アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ ア  
 リールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル及  
 20 びカルボキシ等から選ばれる置換基を 1 ないし 5 個有していてもよい  $C_{6-14}$ アリ  
 ール基 (好ましくはフェニル等) 等である。

特に、 $R^1$ としては、

①ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ  $C_{2-6}$   
 アルケニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ  
 25 -カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$   
 アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノー又はジ-  
 $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-3}$ アル  
 キレンジオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキル

- スルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、ニトロ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基（好ましくは $C_{6-10}$ アリール）、
- ②ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{1-8}$ アルキル基、
- ③ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、
- ④ $C_{7-16}$ アラルキル基（例、フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基）、
- ⑤炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1種又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の芳香族複素環基（例、ピリジル、チエニル等の5ないし6員の芳香族複素環基）、
- ⑥ $C_{6-14}$ アリール（例、フェニル）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル又はオキソを有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、ピペラジノ等の5又は6員の非芳香族環状アミノ基）、
- ⑦次の(1)～(7)から成る群から選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基〔(1)  $C_{1-6}$ アルキル、(2)  $C_{6-14}$ アリール、(3)  $C_{7-16}$ アラルキル、(4) 炭素原子以外窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員複素環基（例、ピリジル）、(5) ハロゲン原



- 子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、シアノ、テトラジン等から選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルカルボニル、 $C_{6-14}$ アリールカルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル又は5あるいは6員複素環カルボニル基、(6) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロ、モノー若しくはジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ等から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-14}$ アリールカルバモイル基、(7) ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキリデン]、又は
- 10 ⑧カルボキシ基などが好ましく用いられる。

$R^2$ で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「ピリジル基」としては、1-、2-、3-又は4-ピリジル基が挙げられる。

- $R^2$ で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」としては、例えば前記 $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。
- 15

該「ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。

- 20  $R^2$ は、好ましくは置換基を有していてもよいピリジル基（例、3-ピリジル基、4-ピリジル基など、好ましくは4-ピリジル基）である。

また、 $R^2$ としては、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル）、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ（例、アセチルオキシ）から成る群から選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいピリジル基などが好ましい。

- 25  $R^3$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例とし

て、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等のC<sub>6-14</sub>アリール等が挙げられる。

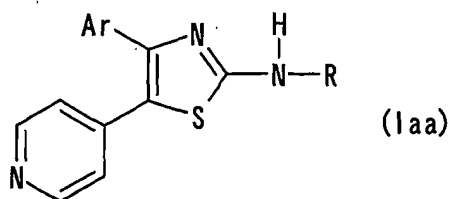
該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）芳香族複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば前記R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているいてもよい。また、隣接する2個の置換基は4ないし7員非芳香族炭素環を形成してもよい。好ましくは5員非芳香族炭素環である。

R<sup>3</sup>は好ましくは置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基である。更に好ましくは、置換基を有していてもよいフェニル基である。これらC<sub>6-10</sub>アリール基及びフェニル基の置換基としては、ハロゲン原子、C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、カルボキシC<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、C<sub>7-16</sub>アラルキルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ及びカルボキシから選ばれる1ないし3個の置換基が好ましく、特に、ハロゲン化されてい

てもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなどの $C_{1-3}$ アルコキシ）が好ましい。また、置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい。

5     ただし、化合物（I）は、式



〔式中、Arは芳香環の炭素原子を介してチアゾール環に結合する無置換又は置換アリール基を、Rは水素原子、アシル基又は芳香環の炭素原子を介して窒素原子に結合する炭素数10個以下の1価の芳香族基を示す。〕で表される化合物を  
10     含まない場合が好ましい。

化合物（I）としては、例えば、化合物（Ia）が好ましい。

化合物（Ia）としては、次の（A）～（B）の化合物等が好ましい。

（A） $R^1$ が①式： $-(C=O)-R^5$  又は  $-(C=O)-NR^5R^6$ 〔式中、各記号  
15     は前記と同意義を示す。〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基又は② $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基；

20      $R^2$ が $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいピリジル基；

$R^3$ がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ及びカルボキシから選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である化合物（Ia）。

25     （B） $R^1$ が（i）ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、

- $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル及び $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノから選ばれる置換基を1ないし5個それぞれ有していてもよい $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル又は $C_{6-14}$ アリール（好ましくは $C_{6-10}$ アリール）、
- (ii) 5員複素環基、
- (iii) (1)  $C_{1-6}$ アルキル、(2)  $C_{6-14}$ アリール、(3)  $C_{7-16}$ アラルキル、(4) 6員複素環基及び(5) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル又は5あるいは6員複素環-カルボニルから選ばれる置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基、又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ- $C_{1-6}$ アルキリデンを有していてもよいアミノ基、
- (iv)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル又はオキソで置換されていてもよい5又は6員非芳香族環状アミノ基又は
- (v) カルボキシ基；
- $R^2$ が $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個を有していてもよいピリジル基；
- $R^3$ がハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基（置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい）である化合物（I a）。

さらに、化合物（I）又は化合物（I a）の好ましい具体例としては、  
 [4-（4-メトキシフェニル）-5-（4-ピリジル）-1, 3-チアゾール

- −2−イル]アミン (参考例A 1 3−1 4)、  
[4−フェニル−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾール−2−イル]アミン  
(参考例A 1 3−1 5)、  
N−メチル [4−(4−メトキシフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−  
5 チアゾール−2−イル] アミン (参考例A 1 3−1 6)、  
N−メチル [4−フェニル−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾール−2−  
イル] アミン (参考例A 1 3−4 7)、  
N−メチル [4−(4−フルオロフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−  
チアゾール−2−イル] アミン (参考例A 1 3−6 9)、  
10 N−メチル [4−(4−クロロフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−チ  
アゾール−2−イル] アミン (参考例A 1 3−7 0)、  
N−メチル [4−(4−ブロモフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−チ  
アゾール−2−イル] アミン (参考例A 1 3−7 1)、  
2−フェニル−N− [4−フェニル−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾー  
15 ル−2−イル] アセトアミド (参考例A 2 3−2 9)、  
3−フェニル−N− [4−フェニル−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾー  
ル−2−イル] プロピオンアミド (参考例A 2 3−3 0)、  
N− [4−(3−クロロフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾー  
ル−2−イル] アセトアミド (参考例A 2 3−4 9)、  
20 N− [4−(3−クロロフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾー  
ル−2−イル] プロピオンアミド (参考例A 2 3−5 0)、  
N− [4−(3−メチルフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾー  
ル−2−イル] アセトアミド (参考例A 2 3−5 1)、  
N− [4−(3−メチルフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾー  
25 ル−2−イル] プロピオンアミド (参考例A 2 3−5 2)、  
[4−(3−クロロフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾール−  
2−イル]アミン (参考例A 2 3−5 9)、  
[4−(3−メチルフェニル)−5−(4−ピリジル)−1, 3−チアゾール−

- 2-イル]アミン (参考例A 2 3-6 0)、  
[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-  
2-イル]アミン (参考例A 2 3-6 1)、  
[4-(4-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-  
5 2-イル]アミン (参考例A 2 3-6 2)、  
N-[4-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]  
アセトアミド (参考例A 2 3-7 1)、  
N-フェニル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,  
3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A 2 3-8 0)、  
10 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
ール-2-イル]ニコチンアミド (参考例A 2 3-1 0 1)、  
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
ール-2-イル]イソニコチンアミド (参考例A 2 3-1 0 2)、  
[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾ  
15 ール-2-イル]アミン (参考例A 2 3-1 2 5)、  
N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
アゾール-2-イル]アセトアミド (参考例A 2 3-1 2 8)、  
[4-(2-ナフチル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イ  
ル]アミン (参考例A 2 3-1 4 4)、  
20 N-エチル-N'-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-  
1, 3-チアゾール-2-イル]ウレア (参考例A 2 3-1 5 6)、  
N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チ  
アゾール-2-イル]イソニコチンアミド (参考例A 2 3-2 0 0)、  
N-エチル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3  
25 -チアゾール-2-イル]アミン (参考例A 2 3-2 6 9)、  
N-プロピル-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-  
1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A 2 3-2 7 6)、  
N-ブチル-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1

- , 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A 2 3-2 8 0)、  
N-ベンジル-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A 2 3-2 8 1)、  
N-プロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A 2 3-2 9 0)、  
N-イソプロピル-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミン (参考例A 2 3-2 9 1)、  
N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例A 2 3-2 9 6)、  
4-[[[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 2 3-2 9 9)、  
メチル4-[2-[4-(メチルチオ)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-4-イル]フェニルエーテル (参考例A 2 3-3 0 0)、  
4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 2 3-3 0 2)、  
4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 0 3)、  
4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 0 5)、  
4-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 0 6)、  
4-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 0 8)、  
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 2 3-3 0 9)、  
4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 2 3-3 1 0)、  
4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 1 1)、

- ールー2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 1 1)、  
 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 1 2)、  
 4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 1 3)、  
 4-[4-(4-クロロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 1 4)、  
 N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア (参考例A 2 3-3 1 5)、  
 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド (参考例A 2 3-3 2 5)、  
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルフィド (参考例A 2 3-3 2 6)、  
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホキシド (参考例A 2 3-3 2 7)、  
 4-[4-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルメチルスルホン (参考例A 2 3-3 2 8)、  
 2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アセトアミド (参考例A 2 3-3 2 9)、  
 4-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 2 3-3 3 7)、  
 3-[[[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸 (参考例A 2 3-3 4 2)、  
 又はその塩等が好ましい。
- また、化合物(I)又は(I a)の好ましい具体例としては、4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール (参考例A 4 4-1)、メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]フェニルスルフィド (参考例A 4 4



ー7)、メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] フェニルスルホキシド (参考例A 44-8)、メチル4-[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] フェニルスルホン (参考例A 44-26) など挙げられる  
5 。

さらに、化合物 (I) 又は (I a) としては、

(S) -N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、

(R) -N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、  
10

(S) -N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

(R) -N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

(S) -N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
15

(R) -N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

(S) -N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
20

(R) -N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-(1-フェニルエチルアミノ)-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
25

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、

5 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、

N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、

10 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

15 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

20 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

25 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

(S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、

- 5 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、又はその塩なども好ましい。

- 化合物 (I) 及び (I a) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等  
10 が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-  
15 クロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン  
20 酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

- このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基  
25 を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、

フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

化合物(I) (化合物(Ia)も含む)の製造法は、例えば、WO 01/10865、特開昭60-58981号公報、特開昭61-10580号公報、特表  
5 平7-503023号公報、WO 93/15071、DE-A-3601411、特開平5-70446号公報等に記載の方法又はそれに準じた方法等により得られる。

化合物(I)が、コンフィギュレーショナル アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記  
10 の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

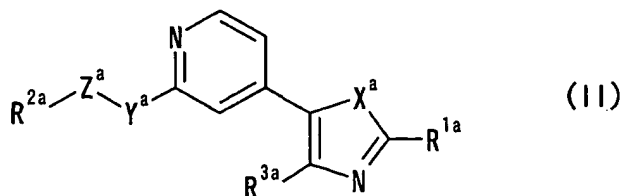
化合物(I)に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

15 また、化合物(I)は、水和物又は非水和物であってもよい。

化合物(I)は同位元素(例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ )等で標識されていてもよい。

[化合物(II)]

20 (1) N-オキシド化されていてもよい式



[式中、 $\text{R}^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、  
 $\text{R}^{2a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

25  $\text{R}^{3a}$ は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、

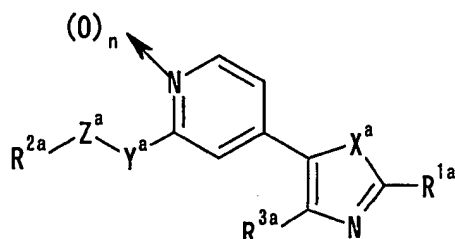
$X^a$ は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、

$Y^a$ は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式  $NR^{4a}$  (式中、 $R^{4a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で

表される基を、及び  $Z^a$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。) で表される化合物又はその塩、

(2)  $Z^a$ が置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基である第(1)項記載の化合物、

(3) 式



[式中、 $n$ は0又は1を示し、他の記号は第(1)項記載と同意義を示す] で表される化合物又はその塩である第(1)項記載の化合物、

(4)  $R^{1a}$ は (i) 水素原子、

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-16}$ アララルキル基

[これらの基は、オキシ、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、

$C_{6-14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ、 $C_{7-16}$ アララルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{7-16}$ アララルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$

アルキルアミノ、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル

- 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル、5又は6員複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群（置換基A群）から選ばれる置換基を有していてもよい]、

(iii) 置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、

- 25 (iv) 式： $-(C=O)-R^{5a}$ 、 $-(C=O)-OR^{5a}$ 、 $-(C=O)-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5a}$  又は  $-SO_2-R^{7a}$

（式中、 $R^{5a}$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロア

ルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を、 $R^{6a}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $R^{7a}$ は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシル基

(v) アミノ基 (このアミノ基は、①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、③上記(iv)に示したアシル基および④置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)、または

(vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基 (この環状アミノ基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい) を;

$R^2$ は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基を;

$R^{3a}$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよいピリ

ジル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基を；

$X^a$ はO、S、SOまたは $SO_2$ を；

- 5  $Y^a$ は結合手、O、S、SO、 $SO_2$ 又は式  $NR^{4a}$  (式中、 $R^{4a}$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③上記(iv)に示したアシル基を示す) で表される基を、

- 10  $Z^a$ は結合手または置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-15}$ アルキレン基、 $C_{2-16}$ アルケニレン基または $C_{2-16}$ アルキニレン基を示す第(1)項または第(3)項記載の化合物、

(5)  $R^{1a}$ が置換基を有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物

- 15 (6)  $R^{1a}$ が(i)  $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)  $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基または(iii) 式 $-(C=O)-R^{5a'}$  (式中、 $R^{5a'}$ は① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{6-14}$ アリール基または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、
- 20

(7)  $R^{1a}$ が $-(C=O)-R^{5a''}$  (式中、 $R^{5a''}$ は① $C_{6-14}$ アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である第(1)項記載の化合物、

- 25 (8)  $R^{2a}$ が置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である第(1)項記載の化合物、

(9)  $R^{2a}$ がハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選



ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基である第(1)項記載の化合物、

- (10)  $R^{2a}$ が $C_{6-14}$ アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基である第(1)項記載の化合物、

(11)  $R^{3a}$ が置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である第(1)項記載の化合物、

(12)  $R^{3a}$ が1または2個の $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基である第(1)項記載の化合物、

- 10 (13)  $X^a$ が酸化されていてもよい硫黄原子である第(1)項記載の化合物、

(14)  $X^a$ が硫黄原子である第(1)項記載の化合物、

(15)  $Y^a$ が酸素原子又は式 $NR^{4a}$ (式中、 $R^{4a}$ は第(1)項記載と同意義を示す)で表される基である第(1)項記載の化合物、

- 15 (16)  $Y^a$ が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式 $NR^{4a'}$ ( $R^{4a'}$ は $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表される基である第(1)項記載の化合物、

(17)  $Y^a$ がO、NHまたはSである第(1)項記載の化合物、

(18)  $Z^a$ が置換基を有していてもよい低級アルキレン基である第(1)項記載の化合物、

- 20 (19)  $Z^a$ が結合手またはオキソを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基である第(1)項記載の化合物、

- (20)  $R^{1a}$ が(i)  $C_{1-6}$ アルキル基、(ii)  $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ スルホニルおよびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基または(iii) 式 $-(C=O)-R^{5a'}$ (式中、 $R^{5a'}$ は① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{6-14}$ アリール基または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；

$R^{2a}$ がハロゲン原子もしくは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれ

る1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基  
;

$R^{3a}$ が1または2個の $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていて  
もよい $C_{6-14}$ アリール基;

5  $X^a$ が硫黄原子;

$Y^a$ が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式  $NR^{4a'}$  ( $R^{4a'}$  は $C_{1-6}$ アルキル基を示す) で表される基;

$Z^a$ がオキソまたは $C_{1-6}$ アルキルを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基または結合手である第(1)項記載の化合物、

10 (21)  $R^{1a}$ が $-(C=O)-R^{5a''}$  (式中、 $R^{5a''}$  は① $C_{6-14}$ アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基;

$R^{2a}$ が $C_{6-14}$ アリール基または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基;

15  $R^{3a}$ が1または2個の $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基;

$X^a$ が硫黄原子;  $Y^a$ がO、NHまたはS;  $Z^a$ が結合手またはオキソを有して  
20 いてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基である第(1)項記載の化合物、

(22) N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例D化合物9)、

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例D化合物10)、

25 N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物13)、

N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物14)、

- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-2)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-3)、
- 5 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-4)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾー  
ル-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-6)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
10 ル] ベンズアミド (参考例D化合物16-1)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-2)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド (参考例D化合物16-3)、
- 15 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -4-フェニルブチルアミド (参考例D化合物16-5)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] ベンズアミド (参考例D化合物16-7)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
20 ジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-8)、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] ベンズアミド (参考例D化合物16-9)、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-10)、
- 25 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物16-11)、
- N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-1

2)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物16-15)、

5 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-16)、

N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物19-2)、

10 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物19-3)、

N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物19-4)、

N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物19-5)、

15 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物19-6)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物19-7)、

20 N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物19-8)、

N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物19-9)、

N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物19-10)、

25 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物19-17)、

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物1

- 9-18)、
- N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル)アミン(参考例D化合物19-19)、
- 5 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド(参考例D化合物20)、
- N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド(参考例D化合物21-1)、
- 10 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-フェニルプロピオンアミド(参考例D化合物21-2)、
- N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アミン(参考例D化合物21-5)、
- 15 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル)アミン(参考例D化合物21-6)、
- N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル)アミン(参考例D化合物25-1)、
- 20 N-(4-フルオロベンジル)-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アミン(参考例D化合物25-2)またはその塩。

- 25 前記式中、 $R^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を示す。

$R^{1a}$ で示される「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^{5a}$ 、 $-(C=$

O) -OR<sup>5a</sup>、-(C=O)-NR<sup>5a</sup>R<sup>6a</sup>、-(C=S)-NHR<sup>5a</sup> 又は -SO<sub>2</sub>-R<sup>7a</sup> (式中、R<sup>5a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、R<sup>6a</sup>は水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基、R<sup>7a</sup>は置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す

5 ) で表されるアシル基等が挙げられる。

前記式中、R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基 (例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等) 等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

10 「アルキル」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) 等が好ましく、特にC<sub>1-3</sub>アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) が好ましい。

「アルケニル」としては、例えばC<sub>2-6</sub>アルケニル (例えば、ビニル、アリル、15 、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等) 等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えばC<sub>2-6</sub>アルキニル (例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等) 等  
20 が好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えばC<sub>3-6</sub>シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等) 等が好ましい。

「アリール」としては、例えばC<sub>6-14</sub>アリール (例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、  
25 、2-アンスリル等) 等が好ましい。

「アラルキル」としては、例えばC<sub>7-16</sub>アラルキル (例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニ

ルペンチル等)等が好ましい。

- $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ニトロ、
- 5 シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル (例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-
- 10 -ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ (例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ (例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)、メルカプ
- 15 ト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ (例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ (例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ (例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ
- 20 等)、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ (例、ジフェニルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル (

例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5又は6員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、5又は6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$ ア



ルキル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）

5 、ニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-イン

10 ドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル等が挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換

15 基は同一又は異なってもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘ

20 キシル等）等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、

25 ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、

ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル(例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニン-1-イル等)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチ

ルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

- 10 該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、C<sub>6-14</sub>アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、オキソ等が1ないし3個挙げられる。
- 15 20

- R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環、好ましくは(i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員、特に好ましくは5ないし6員）芳香族複素環、(ii) 5ないし10員（好ましくは、5ないし6員）非芳香族複素環又は(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。
- 25

上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を、好ましくは1ないし4個含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ

[b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等の芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記 $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

$R^{6a}$ で示される「 $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

$R^{7a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記 $R^{5a}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。

R<sup>1a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。

- 5 R<sup>1a</sup>で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば（１）置換基を１又は２個有していてもよいアミノ基及び（２）置換基を有していてもよい環状アミノ基等が挙げられる。

上記（１）の「置換基を１又は２個有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。該「アシル基」としては、前記R<sup>1</sup>で示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

10

15

該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキリデン基（例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等）等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「置換基」としては、前記R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが１ないし５個、好ましくは１ないし３個挙げられる。

20

上記「置換基を１又は２個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が２個の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

上記（２）の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、１個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる１又は２種のヘテロ原子を１ないし４個含んでもよい５ないし７員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-１-イル、ピペリジノ、ピペラジン-１-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒ

25

ドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、3, 6-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノ」の「置換基」  
 5 としては、例えば、前記R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ基」の「置換基」と同様のもの等が1ないし3個挙げられる。

1個のオキソを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、  
 2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、  
 10 2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラジン-1-イル、2-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。  
 15

R<sup>1a</sup>としては、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいアルキル基等が好ましい。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」として更に好ましくは、式： $-(C=O)-R^{5a}$ 、 $-(C=O)-OR^{5a}$ 、 $-(C=O)-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5a}$  又は  $-SO_2-R^{7a}$  (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。特に好ましくは、式： $-(C=O)-R^{5a}$  又は  $-(C=O)-NR^{5a}R^{6a}$  (式中、各記号は前記と同意義を示す) で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基である。  
 20

該「置換基を有していてもよいアリール基」として好ましくは、例えばC<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>6-14</sub>アリールチオ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>6-14</sub>アリールスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>6-14</sub>アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基 (好ましくはフェニル等) 等である。  
 25

該「置換基を有していてもよいアルキル基」として好ましくは、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ及び $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル等から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）が好ましく、特にメチル、エチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基が好ましい。

なかでも、 $R^{1a}$ としては、(i)  $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの $C_{1-4}$ アルキル基）、(ii)  $C_{1-6}$ アルキルチオ（例、メチルチオ）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル）およびハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル基）または(iii) 式 $-(C=O)-R^{5a'}$ 〔式中、 $R^{5a'}$ は① $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基）、② $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル基）または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基）を示す〕で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基などが好ましい。  
 $R^{5a'}$  および  $R^{5a''}$  としては、フェニル基またはピリジル基が好適である。

前記式中、 $R^{2a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。

$R^{2a}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等の $C_{6-14}$ アリール等、好ましくは $C_{6-10}$ アリール等（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましくはフェニル等）が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素



原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）芳香族複素環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価基等が挙げられる。

上記「5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環」として  
5 は、例えば、チオフエン、ベンゾ [b] チオフエン、ベンゾ [b] フラン、ベン  
ズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾー  
ル、ナフト [2, 3-b] チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラ  
ゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソイン  
ドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノ  
10 リン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カ  
ルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チ  
アゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フ  
ェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が 1 ないし  
複数个（好ましくは 1 又は 2 個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成  
15 された環等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子  
及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を、好ましくは 1 ないし 4 個  
含む 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の（単環又は 2 環式）芳香族  
複素環基等、具体的には、例えば 2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-  
20 -フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノ  
リル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-  
イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミ  
ジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニ  
ル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インド  
25 リル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-  
ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニ  
ル等の芳香族複素環基が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば前記

R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

R<sup>2a</sup>としては、(1) 置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基または(2) 置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基が好ましく、なかでも(1) ハロゲン原子(例、塩素原子、フッ素原子)もしくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基(例、フェニル基、ナフチル基)、(2) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基(例、ピリジル基、チエニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の芳香族複素環基)などが好ましく、特にフェニル基、ピリジル基などが好適である。

15 前記式中、R<sup>3a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す。

R<sup>3a</sup>で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」としては、例えば前記R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

20 該「ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。

R<sup>3a</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「芳香族炭化水素基」としては、前記したR<sup>2a</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族炭化水素基」と同様のもの等が挙げられ、好ましくは例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等のC<sub>6-14</sub>アリール等、更に好ましくはC<sub>6</sub>

-<sub>10</sub> アリール等（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましくはフェニル等）等である。R<sup>3a</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の「置換基」としては、前記したR<sup>2a</sup>で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の置換基と同様のもの等が挙げられる。

- 5 R<sup>3a</sup>としては、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基が好ましく、なかでも1または2個のC<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル、エチルなど）またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基などが好ましく、特に1または2個のC<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいフェニル基（例、3-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニルなど）などが好適である。

前記式中、X<sup>a</sup>は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を示す。

X<sup>a</sup>で示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、SO、SO<sub>2</sub>が挙げられる。

- 15 X<sup>a</sup>として好ましくは、酸化されていてもよい硫黄原子である。更に好ましくはSである。

前記式中、Y<sup>a</sup>は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式 NR<sup>4a</sup>（式中、R<sup>4a</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）を示す。

- 20 Y<sup>a</sup>で示される「酸化されていてもよい硫黄原子」としては、S、SO、SO<sub>2</sub>が挙げられる。

R<sup>4a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記R<sup>5a</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられ、なかでも、メチル、エチルなどのC<sub>1-6</sub>アルキル基、特にメチルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル基が好ましい。

- 25 R<sup>4a</sup>で示される「アシル基」としては、例えば前記R<sup>1a</sup>で示される「アシル基」と同様のものが挙げられる。

Y<sup>a</sup>としては、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、式 NR<sup>4a</sup>（式中、R<sup>4a</sup>は前記と同意義を示す）で表される基などが好ましく、なかでも酸素原子、

酸化されていてもよい硫黄原子、式  $\text{NR}^{4a'}$  ( $\text{R}^{4a'}$  は水素原子または  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基) で表される基などが好ましく、さらには酸素原子、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)$  などが好ましく特に  $\text{O}$  または  $\text{NH}$  が好適である。

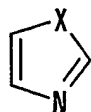
前記式中、 $\text{Z}^a$  は結合手または置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基を示す。

$\text{Z}^a$  で表される「置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基」の「2 価の鎖状炭化水素基」としては、例えば  $\text{C}_{1-15}$  アルキレン基 (例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等、好ましくは  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン等)、 $\text{C}_{2-16}$  アルケニレン基 (例えばビニレン、プロピレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等)、 $\text{C}_{2-16}$  アルキニレン基 (エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン等) 等が挙げられ、好ましくは  $\text{C}_{1-15}$  アルキレン基、特に好ましくは  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基等である。 $\text{Z}^a$  で表される「置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、例えば前記  $\text{R}^{5a}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

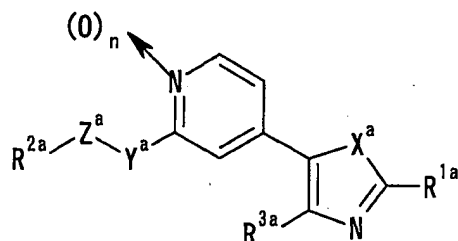
$\text{Z}^a$  としては、 $\text{C}_{1-3}$  アルキル (例、メチル)、オキソなどの置換基を有していてもよい低級アルキレン基 (例、メチレン、エチレン、プロピレンなどの  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基、特に  $\text{C}_{1-3}$  アルキレン基) が好ましく、なかでもオキソを有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基 (例、メチレン、エチレン、プロピレンなどの  $\text{C}_{1-3}$  アルキレン基、特にメチレン) が好適である。

より具体的には、 $\text{Z}^a$  としては  $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  などが用いられ、特に  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$  などが好適である。

化合物 (II) 中の窒素原子は  $\text{N}$ -オキシド化されていてもよい。例えば式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される環の5位に置換している4-ピリジル基の構成原子としての窒素原子はN-オキシド化されていてもよく、化合物(II)としては、例えば式



〔式中、 $n$ は0又は1を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩等が好ましい。

化合物(II)としては、例えば、次の(A)～(F)に示す化合物などが好ましく用いられる。

10 (A)  $R^{1a}$ が置換基を有していてもよいアミノ基、 $R^{2a}$ が置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、 $R^{3a}$ が置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、 $X$ が硫黄原子、 $Y$ が酸素原子又は式 $NR^{4a}$ 〔式中、 $R^{4a}$ は前記と同意義を示す〕で表される基又は(及び) $Z$ が置換基を有していてもよい低級アルキレン基である化合物(II)。

15 (B)  $R^{1a}$ が(i)  $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの $C_{1-4}$ アルキル基)、

(ii)  $C_{1-6}$ アルキルチオ(例、メチルチオ)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)およびハロゲン原子(例、塩素原子、フッ素原子)から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基(例、フェニル基)または

20 (iii) 式 $-(C=O)-R^{5a'}$ 〔式中、 $R^{5a'}$ は① $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチルなどの $C_{1-3}$ アルキル基)、② $C_{6-14}$ アリール基(例、フェニル基)または③炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基(例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基)を示す〕で表されるアシルを1又は2個有し

ていてもよいアミノ基；

$R^{2a}$ がハロゲン原子（例、塩素原子、フッ素原子）もしくは $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル基、ナフチル基）、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基（例、ピリジル基、チエニル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の芳香族複素環基）；

$R^{3a}$ が1または2個の $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル）または $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ）で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（特に、フェニル基）；

$X^a$ が硫黄原子；

$Y^a$ が酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または式  $NR^{4a'}$ （ $R^{4a'}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基）で表される基（特に、酸素原子、S、 $SO_2$ 、N H、N（ $CH_3$ ）など）；

$Z^a$ がオキソまたは $C_{1-6}$ アルキル（例、メチルなどの $C_{1-3}$ アルキル）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基（特に、 $C_{1-3}$ アルキレン基）または結合手である化合物（II）。

(C)  $R^{1a}$ が式  $-(C=O)-R^{5a''}$  [式中、 $R^{5a''}$ は① $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル基）または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基）を示す] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基；

$R^{2a}$ が $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル基）または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基（例、ピリジル基などの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を含む5ない

し6員の芳香族複素環基)；

$R^{3a}$ が1または2個の $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル)または $C_{1-6}$ アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基(特に、フェニル基)；

5  $X^a$ が硫黄原子；

$Y^a$ がO、NHまたはS；

$Z^a$ が結合手またはオキソを有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基(特に、オキソを有していてもよいメチレン、エチレンなどの $C_{1-3}$ アルキレン基)である化合物(II)。

10 (D) 参考例D 1～79で製造される化合物(II)。

(E) [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(参考例D化合物1)、

N-[4-[2-ベンゾイルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド(参考例D化合物2)、

15 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-[(3-ピリジルカルボニルアミノ)]-4-ピリジル]-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド(参考例D化合物3)、

N-[4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド(参考例D化合物4)、

20 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド(参考例D化合物5)、

N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンジルアミン(参考例D化合物6)、

N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド塩酸塩(参考例D化合物7)、

25 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンジルアミン二塩酸塩(参考例D化合物8)。

(F) N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド(参考例D化合物9)、

- N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3, 5-ジメチルフェニル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例D化合物10)、
- N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物13)、
- 5 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物14)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-2)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
- 10 ジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-3)、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-4)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物15-6)、
- 15 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物16-1)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-2)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ
- 20 ル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド (参考例D化合物16-3)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -4-フェニルブチルアミド (参考例D化合物16-5)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
- 25 ジル] ベンズアミド (参考例D化合物16-7)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ
- ジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-8)、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ
- ル] ベンズアミド (参考例D化合物16-9)、



- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
 ル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-10)、
- N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-  
 5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物16-11)、
- 5 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-  
 5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16-1  
 2)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾー  
 ル-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物16-15)、
- 10 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾー  
 ル-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物16  
 -16)、
- N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル  
 ] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物19-2)、
- 15 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
 ル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物19-3)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
 ル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物19-4)、
- N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イ  
 ル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物19-5)、
- 20 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
 ジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物19-6)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
 ジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物19-7)、
- 25 N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル  
 ] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物19-8)、
- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
 ル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物19-9)、

- N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物 19-10)、
- N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,  
3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 19-17)、
- 5 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾ  
ール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化合物 1  
9-18)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾ  
ール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化合物  
10 19-19)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
ゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド (参考例D化合物 20)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
ゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド (参考例D化合物 21-1  
15 )、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
ゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド (参考例D化合物  
21-2)、
- N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル  
20 ) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化合物 21-5)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
ゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン (参考例D化  
合物 21-6)、
- N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チア  
25 ゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン (参考例D化  
合物 25-1)、
- N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル  
ホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン (参考例D化

合物 25-2)。

化合物 (II) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

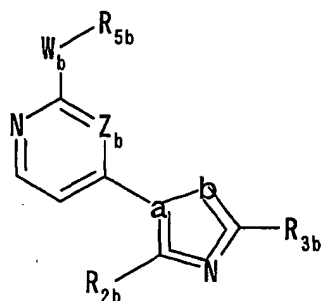
このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

化合物 (II) 又はその塩は、WO 00/64894 号公報に記載の方法に従って製造することができる。

上記式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $X^a$ 、 $Y^a$  および  $Z^a$  は、それぞれ WO 00/64894 号公報に記載の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  に対応する。

## 〔化合物 (III)〕

式



〔式中、aはNまたはCを；

5      bはaがNのときCHを、aがCのときOを；

＝はアゾール環がイミダゾール環またはオキサゾール環であるかによって単結合または二重結合を；

$Z_b$ はNまたはCHを；

10       $W_b$ は $-NR_{6b}-Y_b-$  ( $R_{6b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基、 $C_{7-19}$ アラルキル基または $C_{4-19}$ ヘテロアラルキル基を、 $-Y_b-$ は $C_{1-4}$ アルキレン基または結合手を示す)、 $-O-$ または $-S-$ を、

15       $R_{2b}$ はフェニル基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、アミド、チオアミド、カルボキシレート、チオカルボキシレート、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、アミノおよびモノ-又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノから成る群から選ばれる1または2個以上の置換基で置換されていてよい) を、

20       $R_{3b}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-18}$ ヘテロシクロアルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$  ( $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-18}$ ヘテロシクロアルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$ は、それぞれヒドロキシで置換されていてよい $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン原子、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくはC

$_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基（さらにヘテロ原子を含んでいてもよい）から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい）を、

- 5  $R_{5b}$ は $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $C_{3-12}$ シクロアルキル基（それぞれ $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基（さらにヘテロ原子を含んでいてもよい）から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい）を示す。）で表される化合物又はその塩。

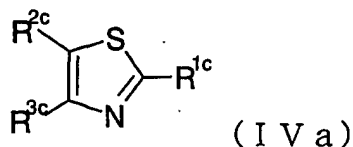
化合物 (III) 又はその塩は、WO 00/63204号公報に従って製造することができ、具体的には実施例で製造されている化合物を使用することができる。

- 15 上記式中、 $R_{2b}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{5b}$ 、 $R_{6b}$ 、 $Z_b$ および $W_b$ は、それぞれWO 00/63204号公報第1頁～第2頁に記載の $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $Z$ および $W$ に対応する。

〔化合物 (IV)、(V) および (VI)〕

- 20 〔1〕 5位が、芳香族基を含まない置換基を有する4-ピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物 (IV) またはその塩、

〔2〕 式

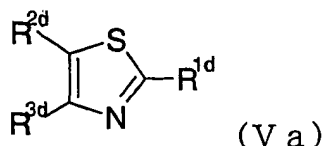


- 25 〔式中、 $R^{1c}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、 $R^{2c}$ は芳香族基を含まない置換基を有する4-ピリジル基、及び $R^{3c}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその

塩、

〔3〕 5 位が、芳香族基を含まない置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピリジル基で置換された 1, 3-チアゾール化合物 (V) またはその塩

5 〔4〕 式



〔式中、 $R^{1d}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、

10  $R^{2d}$ は芳香族基を含まない置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピリジル基、及び

$R^{3d}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩、

〔5〕 5 位が、芳香族基を含まない置換基を 4-ピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有する 4-ピリジル基で置換された 1, 3-チアゾール化合物 (VI) またはその塩、

〔6〕 芳香族基を含まない置換基が、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、N- $C_{3-8}$ シクロアルキル-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アル

キル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、ホルミルアミノ、  
 5、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄  
 10 原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の脂肪族複素環基（この脂肪族複素環基は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルまたはオキソを有していてもよい）、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルまたはこれらの置換基が2〜3個結合した基（例えば、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素  
 15 環-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-オキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-オキシカルボニルなどから成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい、(i)  $C_{1-6}$ アルキル、(ii) アミノ、(iii)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、(iv)  $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ、(v) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5な  
 20

いし 7 員脂肪族複素環-アミノ、(vi)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、(vii)  
 $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ、(viii) 炭素原子以外に窒素原子、  
 硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む  
 5 ないし 7 員脂肪族複素環-カルボニルアミノなど) である第〔1〕項～第〔5

5 〕項記載の化合物、

〔7〕(1) 置換基を有していてもよい炭化水素基が、置換基 A 群 (オキソ、ハ  
 ロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されてい  
 てもよい  $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$ アルケニル、カル  
 ボキシ  $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$ アルキニル、ハロ  
 10 ゲン化されていてもよい  $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ ア  
 ルキル、 $C_{6-14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオ  
 キシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ、アミノ、モノ  
 15 - $C_{1-6}$ アルキルアミノ、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルア  
 ミノ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、 $C_{3-8}$ シクロ  
 アルキル- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、N- $C_{3-8}$ シクロアルキル-N- $C_{1-6}$ アルキ  
 ルアミノ、ホルミル、カルボキシ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル  
 -カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$ シクロアルキル-  
 20 カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$   
 アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$ ア  
 ラルキルオキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子  
 から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 7 員複素環カ  
 ルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモ  
 25 イル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、モノ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイ  
 ル、ジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及  
 び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 7  
 員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル



- 、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、モノ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、イソニコチノイルオキシ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員複素環基（この複素環基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルおよびこれらの置換基が2～3個結合した基（例えば、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環基、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環-オキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{6-14}$ アリールアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選

5 ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環-オキシカルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-オキシカルボニルなどから成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい、(i)  $C_{1-6}$ アルキル、(ii)  $C_{6-14}$ アリール、(iii) アミノ、(iv)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、(v)  $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ、(vi)  $C_{6-14}$ アリールアミノ、(vii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環-アミノ、(viii)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、(ix)  $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ、(x)  $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、(xi) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環-カルボニルアミノなど) から成る群) から選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-16}$ アラルキル基を、

15 (2) 置換基を有していてもよい複素環基が、置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を、

(3) アシル基が、式： $-(C=O)-R^{5c}$ 、 $-(C=O)-OR^{5c}$ 、 $-(C=O)-NR^{5c}R^{6c}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5c}$ 、 $-(C=O)-N(OR^{5c})R^{6c}$ 、 $-(C=S)-NHOR^{5c}$  又は  $-SO_2-R^{7c}$  (式中、 $R^{5c}$ が①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を、 $R^{6c}$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $R^{7c}$ は①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及

び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で表されるアシル基を、

(4) 置換基を有していてもよいアミノ基が、

(i) ①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

5  $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基、

②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、

10 ③式： $-(C=O)-R^{5c}$ 、 $-(C=O)-OR^{5c}$ 、 $-(C=O)-NR^{5c}R^{6c}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5c}$ 、 $-(C=O)-N(OR^{5c})R^{6c}$ 、 $-(C=S)-NHOR^{5c}$ 又は $-SO_2-R^{7c}$ (式中、各記号は前記と同意義を示す)で表されるアシル基および④置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキリデン基から成る群から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ基、

15 または

(ii)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基を、

(5) 芳香族基を含まない置換基が、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキ

- シ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{3-8}$  シクロアルキルアミノ、 $C_{3-8}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $N-C_{3-8}$  シクロアルキル- $N-C_{1-6}$  アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{2-6}$  アルケニル、カルボキシ- $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 7 員の脂肪族複素環基（この脂肪族複素環基は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルまたはオキソを有していてもよい）、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルまたはこれらの置換基が 2~3 個結合した基（例えば、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 7 員脂肪族複素環基、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 7 員脂肪族複素環-カルボニル、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種のヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 7 員脂肪族複素環-オキシ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原

- 子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-オキシカルボニルなどから成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい、(i)  $C_{1-6}$ アルキル、(ii) アミノ、(iii)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、(iv)  $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ、(v) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-アミノ、(vi)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、(vii)  $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ、(viii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-カルボニルアミノなど)を、
- 10 (6) 置換基を有していてもよい芳香族基が、①置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 単環式又は縮合多環式の芳香族炭化水素基又は②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の芳香族複素環基を示す第〔2〕項または第〔4〕項記載の化合物、
- 15 〔8〕 $R^{1c}$ が(i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、カルボキシ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(iii) ハロゲン原子および式 $-S(O)_n-R^{1f}$  ( $R^{1f}$ は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $n$ は0ないし2を示す)で表わされる基からなる群から選ばれる置換
- 20 基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、(iv)  $C_{7-15}$ アラルキル基、(v) ① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、③ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を
- 25 含む5ないし7員複素環-カルボニル、④ $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、⑤ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、⑥ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、⑦ $C_{1-6}$ アルコキシ-カルバモイル、⑧ $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を

有していてもよいアミノ基、(vi) オキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリールまたは $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基、(vii) 式 $-(C=O)-R^{5d'}$  ( $R^{5d'}$  は水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基を示す) で表されるアシル基または(viii) 式 $-(C=O)-OR^{5d''}$  ( $R^{5d''}$  は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す) で表されるアシル基である第〔2〕項または第〔4〕項記載の化合物、

〔9〕芳香族基を含まない置換基が

10 (1)  $C_{1-6}$ アルキル基 (この $C_{1-6}$ アルキルはハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基で置換されていてもよい)、

(2) ハロゲン原子、

15 (3) 次の①～⑦からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいアミノ基：

① $C_{1-6}$ アルキル (この $C_{1-6}$ アルキルはハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基で置換されていてもよい)、

20 ② $C_{3-8}$ シクロアルキル、

③ $C_{1-6}$ アルキルカルボニル (この $C_{1-6}$ アルキルカルボニルはハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基で置換されていてもよい)、

25 ④ $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、

⑤ $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキルカルボニル、

⑥炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基 (この脂肪族複素環基は $C_{1-6}$

アルキルまたは $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルで置換されていてもよい)、

⑦炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環-カルボニル基（この脂肪族複素環-カルボニル基は $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルで置換されていてもよい）、

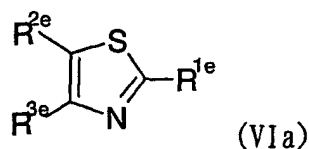
（4）炭素原子および1個の窒素原子以外にさらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員の飽和環状アミノ基（この飽和環状アミノ基は $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルで置換されていてもよい）、

（5）ヒドロキシ基、または

（6） $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基である第〔2〕項または第〔4〕項記載の化合物、

〔10〕 $R^3$ がハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン原子、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオおよび $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、① $C_{6-14}$ アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の芳香族複素環基である第〔2〕項または第〔4〕項記載の化合物、

〔11〕式



〔式中、 $R^{1e}$ は（i）水素原子、（ii）ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、カルボキシ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルから成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、（iii）ハロゲン原子および式 $-S(O)_n-R^{1f}$ （ $R^{1f}$ は $C_{1-6}$ ア

ルキル基を、 $n$ は0ないし2を示す)で表わされる基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、(iv)  $C_{7-15}$ アラルキル基、(v) ①  $C_{1-6}$ アルキル基、②  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、③  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、④ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシで置換されて

5 いてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環-カルボニル、⑤  $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、⑥ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、⑦ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、⑧  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルバモイル、⑨  $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルバモイル

10 から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基、(vi) オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基、(vii) 式 $-(C=O)-R^{5d'}$  ( $R^{5d'}$ は水素原子、ハロゲン

15 化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基を示す)で表されるアシル基または(viii) 式 $-(C=O)-OR^{5d''}$  ( $R^{5d''}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表されるアシル基、

$R^{2e}$ は(1)  $C_{1-6}$ アルキル基(この $C_{1-6}$ アルキルはハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子

20 および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基で置換されていてもよい)、

(2) ハロゲン原子、

(3) 次の①~⑦からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいアミノ基:

①  $C_{1-6}$ アルキル(この $C_{1-6}$ アルキルはハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、

25  $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基で置換されていてもよい)、

②  $C_{3-8}$ シクロアルキル、



- ③C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル（このC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルはハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基で置換されているともよい）、
- 5 ④C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、
- ⑤C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されているともよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル-カルボニル、
- ⑥炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基（この脂肪族複素環基はC<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルで置換されているともよい）、
- 10 ⑦炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環-カルボニル基（この脂肪族複素環-カルボニル基はC<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルで置換されているともよい）、

- （4）炭素原子および1個の窒素原子以外にさらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員の飽和環状アミノ基（この飽和環状アミノ基はC<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルで置換されているともよい）、
- 15

（5）ヒドロキシ基、および

- （6）C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基からなる群（特に、（1）～（4）からなる群）から選ばれる置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピリジル基（好ましくは4-ピリジル基であり、このピリジル基はN-オキシド化されているともよい）、及び
- 20

- R<sup>3e</sup>はハロゲン化されているともよいC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン原子、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、シアノ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオおよびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルからなる群から選ばれる置換基を有しているともよい、①C<sub>6-14</sub>アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の芳香族複素環基を示す。）で表される化合物又はその塩で
- 25

ある第〔3〕項記載の化合物、

〔12〕ピリジル基が4-ピリジル基である第〔11〕項記載の化合物、

〔13〕 $R^{1e}$ がハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルおよび $C_{1-6}$ アルキルスルホニルから成る群から  
5 選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^{2e}$ が $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル-アミノ基または $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基を4-ピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有する4-ピリジル基、 $R^{3e}$ が $C_{1-6}$ アルキルおよびハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である第〔11〕項記載の化合物、

10 〔14〕 $R^{1e}$ がハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルおよび $C_{1-6}$ アルキルスルホニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-3}$ アルキル基、 $R^{2e}$ が $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル-アミノ基または $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基を4-ピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有する4-ピリジル基、 $R^{3e}$ がメチルまたは塩素原子を  
15 有していてもよいフェニル基である第〔11〕項記載の化合物、

〔15〕5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール(参考例H3)、

〔4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(参考例H7-4)、

2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール(参考例H11)、

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール(参考例H15)、

25 4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール(参考例H16-1)、

4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン(参考例H22)、

- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アセトアミド (参考例H 29-2)、
- N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] プロピオンアミド (参考例H 29-4)、
- 5 N- [4- [4- (3-クロロフェニル) -2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アセトアミド (参考例H 30-1)、
- N- [4- [4- (3-クロロフェニル) -2-エチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アセトアミド (参考例H 30-2)、
- N- [4- [4- (3-クロロフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アセトアミド (参考例H 30-3)、
- 10 N- [4- [4- (3-クロロフェニル) -2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] プロピオンアミド (参考例H 30-7)、
- N- [4- [4- (3-クロロフェニル) -2-エチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] プロピオンアミド (参考例H 30-8)、
- 15 N- [4- [4- (3-クロロフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] プロピオンアミド (参考例H 30-9)、
- N-シクロヘキシル-4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジリアミン (参考例H 36-4)、
- N-シクロヘキシル-4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジリアミン (参考例H 36-5)、
- 20 N-シクロペンチル-4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジリアミン (参考例H 36-6)、
- N-シクロペンチル-4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジリアミン (参考例H 36-7)、
- 25 4- [4- (3-クロロフェニル) -2-エチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -N-シクロヘキシル-2-ピリジリアミン (参考例H 36-10)、

- 4- [4- (3-クロロフェニル) - 2-エチル-1, 3-チアゾール-5-イル] -N-シクロペンチル-2-ピリジルアミン (参考例H 3 6-11)、
- N- [4- (3-メチルフェニル) - 5- (2-メチル-4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミド (参考例H 3 9)、
- 5 N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) - 5- (2-メチル-4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド (参考例H 4 2-1)、
- 6-クロロ-N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) - 5- (2-メチル-4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド (参考例H 4 4-3)、
- 10 N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) - 5- (2-メチル-4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -6-メチルニコチンアミド (参考例H 4 6-3)、
- N- [4- (3, 5-ジメチルフェニル) - 5- (2-メチル-4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -6-メトキシニコチンアミド (参考例H 4
- 15 8-3)、
- 4- (3-メチルフェニル) - 5- (2-メチル-4-ピリジル) -2- (4-メチルスルフィニルフェニル) -1, 3-チアゾール (参考例H 5 4)、
- 4- (3-メチルフェニル) - 5- (2-メチル-4-ピリジル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール (参考例H 5 7)、
- 20 5- (2-フルオロ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール (参考例H 5 8-4)、
- N- [4- [4- (3-クロロフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アセトアミド (参考例H 5 8-6)、
- 25 N- [4- [4- (3-クロロフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] プロピオンアミド (参考例H 5 8-7)、
- N- [4- [4- (3-クロロフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル

ル) - 1, 3-チアゾール-5-イル] - 2-ピリジル] ピバルアミド (参考例 H58-8)、又はその塩である第[11]項記載の化合物、

[16] 第[1]項~第[5]項のいずれかに記載の化合物のプロドラック。

- 5 本明細書中、「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^{5c}$ 、 $-(C=O)-OR^{5c}$ 、 $-(C=O)-NR^{5c}R^{6c}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5c}$ 、 $-(C=O)-N(OR^{5c})R^{6c}$ 、 $-(C=S)-NHOR^{5c}$  又は  $-SO_2-R^{7c}$  (式中、 $R^{5c}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、 $R^{6c}$  は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^{7c}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表されるアシル基等が挙げられる。

前記式中、 $R^{5c}$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基 (例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル等) 等が挙げられる。

- 15 このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

「アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等) 等が好ましい。

- 20 「アルケニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルケニル (例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等) 等が好ましい。

- 25 「アルキニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルキニル (例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等) 等が好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えば $C_{3-8}$ シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等) 等が好ましい。

「アリール」としては、例えば $C_{6-14}$ アリール (例えば、フェニル、1-ナフ

チル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)等が好ましい。

「アラルキル」としては、例えば $C_{7-16}$ アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等)等が好ましい。

$R^{5c}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル(例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ(例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ(例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ(例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ(例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等)、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ(例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等)、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ(例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ(例、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等)、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ(例、ジフェニルアミノ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキルアミノ(例、シ

- クロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、シクロペンチルエチルアミノ、シクロヘキシルエチルアミノ等)、 $N-C_{3-8}$ シクロアルキル- $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、 $N$ -シクロペンチル- $N$ -メチルアミノ、 $N$ -シクロヘキシル- $N$ -メチルアミノ、 $N$ -シクロペンチル- $N$ -エチルアミノ、 $N$ -シクロヘキシル- $N$ -エチルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、 $C_{1-6}$ アルキル (例、メチル、エチル) で置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチル-シクロヘキシル-カルボニル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含むモノ-又はジ-5ないし7員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-

ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ(例、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ(例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ(例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ(例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノ-又はジ- $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等)、ニコチノイルオキシ、イソニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基(例、置換基を有していてもよい5ないし7員の



脂肪族複素環基、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等)、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル、これらの置換基が2個以上(例、2~3個)結合した基(例えば、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環基、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環-オキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{6-14}$ アリールアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環-オキシカルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-オキシカルボニルなどから成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい、(i)  $C_{1-6}$ アルキル、(ii)  $C_{6-14}$ アリール、(iii) アミノ、(iv)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、(v)  $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ、(vi)  $C_{6-14}$ アリールアミノ、(vii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環-アミノ、(viii)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、(ix)  $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ、(x)  $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、(xi) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子か

ら選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員複素環ーカルボニルアミノなど) 等から成る置換基A群から選ばれる置換基などが挙げられる。

- 5 該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっている。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、  
10 イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオ  
15 ロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、  
20 ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル(例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル)等が挙げられる。

- 前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、  
25 ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭

素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の脂肪族複素環基」の「5ないし7員の脂肪族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の脂肪族複素環基が挙げられ、具体例としては、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジ

ニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい5ないし7員の脂肪族複素環基」の「置換基」  
 5 としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、C<sub>6-14</sub>アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル等）、  
 10 C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル  
 15 、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、オキソ等が1ないし3個挙げられる。

- R<sup>5c</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環  
 20 式）複素環、好ましくは(i) 5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環、(ii) 5ないし10員非芳香族複素環又は(iii) 7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基等が挙げられる。

- 上記「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」として  
 25 は、例えば、チオフエン、ベンゾ[b]チオフエン、ベンゾ[b]フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソイン

- ドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

- 上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。

- 該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、3-オキサゾリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラ

ジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等の非芳香族複素環基等である。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、3-オキサゾリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば前記 $R^{5c}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

該「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

$R^{6c}$ で示される「 $C_{1-6}$ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

$R^{7c}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば前記 $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」がそれぞれ挙げられる。

$R^{1c}$ および $R^{1d}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば、 $R^{5c}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」が挙げられる。

R<sup>1c</sup>およびR<sup>1d</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、R<sup>5c</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」が挙げられる。

R<sup>1c</sup>およびR<sup>1d</sup>で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、  
5 (1) 置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基及び(2) 置換基を有していてもよい環状アミノ基が挙げられる。

上記(1)の「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有して  
10 いてもよい複素環基」としては、前記R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」及び「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のものがそれぞれ挙げられる。

該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキリデン（例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン  
15 ン等）等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「置換基」としては、前記R<sup>5c</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。

上記「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が2個の  
20 場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

上記(2)の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基（飽和環状アミノ基）が挙げられ、具体例としては  
25 、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1 (1H)-イミダゾリル、テトラヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、3, 6-ジヒドロ-1 (2H)-ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-1 (2

H) -ピリミジニル等が挙げられる。「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^{5c}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置換基を有していてもよい5ないし7員の脂肪族複素環基」の「置換基」と同様のもの等が1ないし3個挙げられる。

1個のオキソを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラジン-1-イル、2-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ は好ましくは、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい複素環基、 $-(C=O)-R^{5c}$  (式中、 $R^{5c}$ は前記と同意義を示す。) で表されるアシル基、 $-(C=O)-OR^{5c}$  (式中、 $R^{5c}$ は前記と同意義を示す。) で表されるアシル基等である。

該「置換基を有していてもよいアルキル基」として好ましくは、例えばハロゲン原子、カルボキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基 (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、ブチル等) 等である。

該「置換基を有していてもよいアリール基」として好ましくは、例えばハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル及びカルボキシ等から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基 (好ましくはフェニル等) 等である。



該「置換基を有していてもよいアミノ基」として好ましくは、式： $-(C=O)-R^{5c}$ 、 $-(C=O)-OR^{5c}$ 、 $-(C=O)-NR^{5c}R^{6c}$ 、 $-(C=S)-NHR^{5c}$ 、 $-(C=O)-N(OR^{5c})R^{6c}$ 、 $-(C=S)-NHOR^{5c}$  又は  $-SO_2-R^{7c}$  [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基等である。

更に好ましくは、 $R^{1c}$ は、式： $-(C=O)-R^{5c}$  又は  $-(C=O)-NR^{5c}R^{6c}$  [式中、各記号は前記と同意義を示す。] で表されるアシルを1又は2個有していてもよいアミノ基等である。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（単環、2環又は3環式）複素環基などが用いられ、なかでも5ないし7員芳香族複素環基および5ないし10員非芳香族複素環基等が好ましい。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えばオキソ、 $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチルなど）、 $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニルなど）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基（例、アセチル）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）などが用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

該「 $-(C=O)-R^{5c}$ で表されるアシル基」の $R^{5c}$ としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよい5ないし7員芳香族複素環基が好ましく、特に①水素原子、②ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）、③ハロゲン化されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル、ナフチル、フルオロフェニル、クロロフェニルなど）、④ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）などで置換されていてもよい5ないし7員芳香族複素環基（例、ピリジル、チエニル、ピロリル、フリル、ピリダジニル、ピリ

ミジニルなど)などが好ましい。

該「 $-(C=O)-OR^{5c}$ で表されるアシル基」の $R^{5c}$ としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、特に水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピルなど)などが好ましい。

- 5  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ としては、(i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、カルボキシ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-6}$ アルキルカルボニルから成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(iii) ハロゲン原子および式 $-S(O)_n-R^{1f}$  ( $R^{1f}$ は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $n$ は0ないし2の整数を示す)で表わされる基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、(iv)  $C_{7-15}$ アラルキル基、(v) ① $C_{1-6}$ アルキル基、② $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、③ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる
- 15 1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル、④ $C_{6-14}$ アリールカルバモイル、⑤ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、⑥ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、⑦ $C_{1-6}$ アルコキシカルバモイル、⑧ $C_{6-14}$ アリールオキシカルバモイルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基、(vi) オキソ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルまたは $C_{1-6}$ アルキルカルボニルで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員複素環基、(vii) 式 $-(C=O)-R^{5d}$  ( $R^{5d}$ は水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはハロゲン化されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基を示す)で表されるアシル基、(viii) 式 $-(C=O)-OR^{5d}$  ( $R^{5d}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を示す)で表されるアシル基などが好適である。
- 25

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル

、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、ブチルなどの $C_{1-4}$ アルキル基が好ましい。

5  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基であるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが好ましい。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルとしては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどが好ましい。

10  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルキルチオとしては、例えば、メチルチオ、エチルチオなどが好ましい。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルとしては、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなどが好ましい。

15  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルキルスルホニルとしては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが好ましい。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどが好ましい。

20  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルキルカルボニルとしては、例えば、アセチル、プロピオニルなどが好ましい。

$R^{1f}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、ブチルなどの $C_{1-4}$ アルキル基が好ましく、特にメチルが好ましい。

25  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{6-14}$ アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチルなどが好ましく、なかでもフェニルが好ましい。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{6-14}$ アリール基の置換基であるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が用いられる。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される $C_{7-15}$ アラルキル基としては、例えばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどのフェニル- $C_{1-3}$ アルキル基が好ましい。

5  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{1-6}$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基が好ましく、特にメチルが好ましい。

10  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルとしては、例えばアセチル、プロピオニルなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル基が好ましい。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示されるアミノ基の置換基である「炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環-カルボニル」としては、例えば、窒素原子、酸素原子  
15 および硫黄原子からなる群から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環（例、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルなど）-カルボニル基などが好ましい。この複素環-カルボニル基の複素環基の置換基としては、塩素原子などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの $C_{1-6}$ アルキル基、メトキシ、エトキシなどの $C_{1-6}$ アルコキシが好ましい。

20  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルとしては、例えばフェニル-カルバモイルなどが好ましい。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示されるアミノ基の置換基であるハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルとしては、例えば、ハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピ  
25 ルカルバモイルなどが好ましい。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示されるアミノ基の置換基であるハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルとしては、例えば、ハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポ

キシカルボニルなどが好ましい。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{1-6}$ アルコキシカルバモイルとしては、例えばメトキシカルバモイル、エトキシカルバモイル、プロポキシカルバモイルなどが好ましい。

- 5  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{6-14}$ アリールオキシカルバモイルとしては、フェニルオキシカルバモイルなどが好ましい。

- $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される5ないし10員非芳香族複素環基としては、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、3-オキサゾリジニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、  
10 2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどが用いられ、なかでも4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、3-オキサゾリジニル、1-イミダゾリジニルなどが好ましい。

- 15  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示されるオキソ、 $C_{1-6}$ アルキル（好ましくは、メチル、エチル）、 $C_{6-14}$ アリール（好ましくは、フェニル）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（好ましくは、アセチル）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）で置換されていてもよい5ないし10員非芳香族複素環基としては、1-メチル-4-ピペリジニル、4-メチル-1-  
20 -ピペラジニル、2-オキソ-3-オキサゾリジニル、2-オキソ-1-イミダゾリジニル、2-オキソ-3-フェニル-1-イミダゾリジニルなどが好ましい。

- $R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される式 $-(C=O)-R^{5d}$ の $R^{5d}$ としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子などでハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（メ  
25 チル、エチル、トリフルオロメチルなど）、フッ素原子、塩素原子などでハロゲン化されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（フェニル、ナフチル、フルオロフェニル、クロロフェニルなど）が好ましい。

$R^{1c}$ または $R^{1d}$ で示される式 $-(C=O)-OR^{5d}$ の $R^{5d}$ としては、水素原子

、 $C_{1-3}$ アルキル基（メチル、エチルなど）が好ましい。

化合物（I a）の5位に置換する4-ピリジル基が有する「芳香族基を含まない置換基」、化合物（I b）の5位に置換するピリジル基の窒素原子の隣りの位置に置換する「芳香族基を含まない置換基」、化合物（I c）の5位に置換する  
 5 4-ピリジル基の窒素原子の隣りの位置に置換する「芳香族基を含まない置換基」、 $R^{2c}$ で示される「芳香族基を含まない置換基を有する4-ピリジル基」の「芳香族基を含まない置換基」および $R^{2d}$ で示される「芳香族基を含まない置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピリジル基」の「芳香族基を含まない置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素  
 10 等）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル（例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキ  
 15 ル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等）、ヒドロキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジ  
 20 エチルアミノ、エチルメチルアミノ等）、 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ（例、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、シクロペンチルエチルアミノ、シクロヘキシルエチルアミノ等）、 $N-C_{3-8}$ シ  
 クロアルキル- $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、 $N$ -シクロペンチル- $N$ -メチ  
 25 ルアミノ、 $N$ -シクロヘキシル- $N$ -メチルアミノ、 $N$ -シクロペンチル- $N$ -エチルアミノ、 $N$ -シクロヘキシル- $N$ -エチルアミノ等）、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル

- 、2, 2, 2-トリフルオロアセチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル、2, 2-ジフルオロプロピオニル等)、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチル-シクロヘキシル-カルボニル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ (例、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、1-メチル-シクロヘキシルカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、置換基を有していてもよい5ないし7員の脂肪族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル、これらの置換基が2個以上 (例、2~3個) 結合した基 (例えば、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-}$

<sub>6</sub>アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-オキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-オキシカルボニルなどから成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい、(i)  $C_{1-6}$ アルキル、(ii) アミノ、(iii)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、(iv)  $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ、(v) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-アミノ、(vi)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、(vii)  $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ、(viii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-カルボニルアミノなど)等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-ト



リフルオロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル（例、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル）等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル（例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等）等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素

、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等)等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の脂肪族複素環基」の「5ないし7員の脂肪族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の脂肪族複素環基が挙げられ、具体例としては、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい5ないし7員の脂肪族複素環基」の「置換基」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニル等)、オキソ等が1ないし3個挙げられる。

ただし、

- (i)  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ がアセチルアミノ基で、 $R^{3c}$ または $R^{3d}$ が3, 5-ジメチルフェニル基の場合、
  - (ii)  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ が $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ基で、 $R^{3c}$ または $R^{3d}$ が $C_{1-6}$ アルキルで置換された $C_{6-14}$ アリール基の場合、または
  - (iii)  $R^{1c}$ または $R^{1d}$ が置換基を有していてもよいアミノ基で、 $R^{3c}$ または $R^{3d}$ が置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基の場合、
- 該「芳香族基を含まない置換基」としては、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、

臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル (例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ (例、エトキシカルボニルメチルオキシ等)、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ (例、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、シクロペンチルエチルアミノ、シクロヘキシルエチルアミノ等)、N- $C_{3-8}$ シクロアルキル-N- $C_{1-6}$ アルキルアミノ (例、N-シクロペンチル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ、N-シクロペンチル-N-エチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-エチルアミノ等)、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニル等)、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチル-シクロヘキシルカルボニル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィ

- ニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ (例、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、置換基を有していてもよい5ないし7員の脂肪族複素環基 (好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基)、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイル等が挙げられる。さらに、これらの置換基が2個以上 (例、2~3個) 結合した基 (例えば、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環基、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-オキシ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ-カルボニル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-オキシカルボ

- ニルなどから成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい、(i)  $C_{1-6}$ アルキル、(ii) アミノ、(iii)  $C_{1-6}$ アルキルアミノ、(iv)  $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ、(v) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-アミノ、
- 5 (vi)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、(vii)  $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニルアミノ、(viii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員脂肪族複素環-カルボニルアミノなど) も置換基として用いることができる。

- これら置換基の中でも、具体的には、次の(1)～(6)、特に(1)～(4)
- 10 ) などから選ばれる1ないし3個、好ましくは1または2個の置換基が好ましく用いられる。

- (1)  $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチルなどの $C_{1-4}$ アルキル基)
- 15 、この $C_{1-6}$ アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-
- 20 ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど)で置換されていてもよい、

(2) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)

- 25 (3) 次の①～⑦からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいアミノ基
- ① $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど、好ましくはメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基)、この $C_{1-6}$ アル

キルは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-  
5 1-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど）で置換されていてもよい、

② $C_{3-8}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、

③ $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソバレリル、2-メチル-プロピオニル、ヒバロイルなど）、この $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる  
15 ヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、  
20 ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど）で置換されていてもよい、

④ $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど）、

⑤ $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル）で置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチル-シクロヘキシルカルボニルなど）、

⑥炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を

1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、  
5 チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど）。この脂肪族複素環基は、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル）などで置換されていてもよい、

⑦炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど）-カルボニル基。この脂肪族複素環-カルボニル基は、  
15  $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル）などで置換されていてもよい、

（4）炭素原子および1個の窒素原子以外にさらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員の飽和環状アミノ基（例えば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニルなど）。この飽和環状アミノ基は、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、  
20 エチル）などで置換されていてもよい。

（5）ヒドロキシ基、

（6） $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど）。

$R^{2c}$ および $R^{2d}$ で示される「ピリジル基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。また、該「ピリジル基」の環内窒素原子は、N-オキシド化されていてもよい。

$R^{2d}$ で示される「芳香族基を含まない置換基を有するピリジル基の窒素原子

の隣りの位置に有するピリジル基」の「ピリジル基」としては、1-、2-、3-又は4-ピリジル基が挙げられ、なかでも4-ピリジル基が好ましい。

$R^{3c}$ および $R^{3d}$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基が挙げられる。

- 5 該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンスリル等の $C_{6-14}$ アリール等が挙げられる。
- 10 該「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）芳香族複素環基である。具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、
- 15 3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、
- 20 3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等の芳香族複素環基が挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば前記 $R^{5c}$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個
- 25 以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。また、隣接する2個の置換基は4ないし7員非芳香族炭素環を形成してもよい。好ましくは5または6員非芳香族炭素環である。

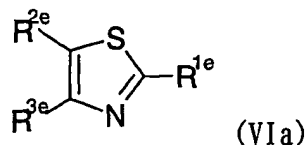
$R^{3c}$ および $R^{3d}$ は好ましくは置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、



炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の芳香族複素環基である。更に好ましくは、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいチエニル基であり、特に置換基を有していてもよいフェニル基が好ましい。

これら $C_{6-10}$ アリール基、フェニル基、5ないし14員の芳香族複素環基、チエニル基の置換基としては、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオおよび $C_{1-6}$ アルキルスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基が好ましく、特に、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなどの $C_{1-3}$ アルコキシ）、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）が好ましい。また、置換基として隣接する2個のアルキル基が結合して5員非芳香族炭素環を形成していてもよい。

化合物 (Va) としては、具体的には、式



〔式中、 $R^{1e}$ は (i) 水素原子、(ii) ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、カルボキシ、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシおよび $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルから選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(iii) ハロゲン原子および式 $-S(O)_n-R^{1f}$  ( $R^{1f}$ は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $n$ は0ないし2を示す) で表わされる基からなる群から選ばれる置換基を有

- していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、(iv)  $C_{7-15}$  アラルキル基、(v) ①  $C_{1-6}$  アルキル、②  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、③  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、④ ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる
- 5 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 7 員複素環-カルボニル、⑤  $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル、⑥ ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル、⑦ ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル、⑧  $C_{1-6}$  アルコキシ-カルバモイル、⑨  $C_{6-14}$  アリールオキシ-カルバモイルから選ばれる 1 または 2 個の置換基を有していてもよいアミノ基、(vi) オキソ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{6-14}$  アリール、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルまたは  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員複素環基、(vii) 式  $-(C=O)-R^{5d}$  ( $R^{5d}$  は水素原子、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基またはハロ
- 10 ゲン化されていてもよい  $C_{6-14}$  アリール基を示す) で表されるアシル基、または (viii) 式  $-(C=O)-OR^{5d}$  ( $R^{5d}$  は水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を示す) で表されるアシル基、

$R^{2e}$  は (1)  $C_{1-6}$  アルキル基 (この  $C_{1-6}$  アルキルはハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子

20 および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 7 員の脂肪族複素環基で置換されていてもよい)、

(2) ハロゲン原子、

(3) 次の①~⑦からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいアミノ基：

- ①  $C_{1-6}$  アルキル (この  $C_{1-6}$  アルキルはハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、
- 25  $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 ないし 7 員の脂肪族複素環基で置換されていてもよい)、
- ②  $C_{3-8}$  シクロアルキル、

- ③  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (この  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルはハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含むよい5ないし7員の脂肪族複素環基で置換されていてもよい)、
- 5 ④  $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、
- ⑤  $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい  $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル、
- ⑥ 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基 (この脂肪族複素環基は  $C_{1-6}$ アルキルまたは  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルで置換されていてもよい)、
- 10 ⑦ 炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環-カルボニル基 (この脂肪族複素環-カルボニル基は  $C_{1-6}$ アルキルまたは  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルで置換されていてもよい)、
- (4) 炭素原子および1個の窒素原子以外にさらに窒素原子、酸素原子および硫
- 15 黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員の飽和環状アミノ基 (この飽和環状アミノ基は  $C_{1-6}$ アルキルまたは  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルで置換されていてもよい)、
- (5) ヒドロキシ基、および
- (6)  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基からなる群 (特に、(1) ~ (4)
- 20 からなる群) から選ばれる置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピリジル基 (好ましくは4-ピリジル基であり、このピリジル基はN-オキシド化されていてもよい)、及び
- $R^{3e}$ はハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロ
- 25 ゲン原子、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキルチオおよび  $C_{1-6}$ アルキルスルホニルからなる群から選ばれる置換基を有していてもよい、①  $C_{6-14}$ アリール基または②炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の芳香族複素環基を示す。) で表される化合物が好ましく

用いられる。

$R^{1e}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、ブチルなどの $C_{1-4}$ アルキル基が好ましく、特にメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基が好ましい。

$R^{1e}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基であるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが用いられる。

$R^{1e}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルとしては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルキルチオとしては、例えば、メチルチオ、エチルチオなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルとしては、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルキルスルホニルとしては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基の置換基である $C_{1-6}$ アルキルカルボニルとしては、例えば、アセチル、プロピオニルなどが好ましい。

$R^{1f}$ で示される $C_{1-6}$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基が好ましく、特にメチルが好ましい。

$R^{1e}$ で示される $C_{6-14}$ アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチルなどが好ましく、なかでもフェニルが好ましい。

$R^{1e}$ で示される $C_{6-14}$ アリール基の置換基であるハロゲン原子としては、フ

ッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が用いられる。

$R^{1e}$ で示される $C_{7-15}$ アラルキル基としては、例えばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピルなどのフェニル- $C_{1-3}$ アルキル基が好ましい。

5  $R^{1e}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{1-6}$ アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピルなどの $C_{1-3}$ アルキル基が好ましく、特にメチルが好ましい。

10  $R^{1e}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルとしては、例えばアセチル、プロピオニルなどの $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル基が好ましい。

15  $R^{1e}$ で示されるアミノ基の置換基である「炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環-カルボニル」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる1または2個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環（例、ピリジルなど）-カルボニル基などが好ましい。この複素環-カルボニル基の複素環基の置換基としては、塩素原子などのハロゲン原子、メチル、エチルなどの $C_{1-6}$ アルキル基、メトキシ、エトキシなどの $C_{1-6}$ アルコキシが好ましい。

20  $R^{1e}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルとしては、例えばフェニル-カルバモイルなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示されるアミノ基の置換基であるハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルとしては、例えば、ハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイルなどが好ましい。

25  $R^{1e}$ で示されるアミノ基の置換基であるハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルとしては、例えば、ハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{1-6}$ アルコキシカルバモイルとしては、例えばメトキシカルバモイル、エトキシカルバモイル、プロポキシカルバモイルなどが好ましい。

5  $R^{1e}$ で示されるアミノ基の置換基である $C_{6-14}$ アリールオキシカルバモイルとしては、フェニルオキシカルバモイルなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示される5ないし10員非芳香族複素環基としては、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、3-オキサゾリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、  
10 3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどが用いられ、なかでも4-ピペリジル、1-ピペラジニル、3-オキサゾリジニル、1-イミダゾリジニルなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示されるオキソ、 $C_{1-6}$ アルキル（好ましくは、メチル、エチル）、 $C_{6-14}$ アリール（好ましくは、フェニル）、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル（好ましくは、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）で置換されていてもよい5ないし10員非芳香族複素環基としては、1-メチル-4-ピペリジル、4-メチル-1-ピペラジニル、2-オキソ-3-オキサゾリジニル、2-オキソ-1-イミダゾリジニル、2-オキソ-3-フェニル-  
20 1-イミダゾリジニルなどが好ましい。

$R^{1e}$ で示される式 $-(C=O)-R^{5d}$ の $R^{5d}$ としては、水素原子、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（メチル、エチル、トリフルオロメチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{6-14}$ アルキル基（フェニル、ナフチル、フルオロフェニル、クロロフェニルなど）が好ましい。

25  $R^{1e}$ で示される式 $-(C=O)-OR^{5d}$ の $R^{5d}$ としては、水素原子、 $C_{1-3}$ アルキル基（メチル、エチルなど）が好ましい。

$R^{1e}$ としては、 $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘ

キシルなど)が好ましく、特にメチル、エチル、プロピルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル基が好ましい。

R<sup>2e</sup>で示されるピリジル基の置換基の具体例としては、次の(1)～(6)、特に(1)～(4)から選ばれる1ないし3個、好ましくは1または2個の置換基が用いられる。

(1) C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど、好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチルなどのC<sub>1-4</sub>アルキル基)、このC<sub>1-6</sub>アルキルは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含む5ないし7員の脂肪族複素環基(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど)で置換されていてもよい、

(2) ハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)

(3) 次の①～⑥からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいアミノ基

① C<sub>1-6</sub>アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど、好ましくはメチル、エチル、プロピルなどのC<sub>1-3</sub>アルキル基)、このC<sub>1-6</sub>アルキルは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホ

- リノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど)で置換されていてもよい、
- ②C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、
- 5 ③C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソバレリル、2-メチルブチリル、ピバロイルなど)、このC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルは、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、
- 10 ニル、2-ピペリジル、3-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど)で置換されていてもよい、
- 15 ④C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、
- ⑤C<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル)で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル-カルボニル(例、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチル-シクロヘキシルカルボニルなど)、
- 20 ⑥炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環基(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど)。この脂肪族複素環基は、C<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチ
- 25



ル、エチルなど) または  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど) など置換されていてもよい、

- ⑦炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし7員の脂肪族複素環 (例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、3-ピペラジニル、4-ピペラジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピン-1-イルなど) -カルボニル基。この脂肪族複素環-カルボニル基は、  
 $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチルなど) または  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど) など置換されていてもよい、

- (4) 炭素原子および1個の窒素原子以外にさらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員の飽和環状アミノ基 (例えば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニルなど)。この飽和環状アミノ基は、 $C_{1-6}$  アルキル (例、メチル、エチル) など置換されていてもよい。

(5) ヒドロキシ基、

(6)  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ基 (例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど)。

- なかでも、 $R^{2b}$  で示されるピリジル基の置換基としては、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニル-アミノ基 (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、2-メチルブチリルアミノ、ピバロイルアミノ) が好ましく、特にアセチルアミノ、プロピオニルアミノなどの  $C_{1-3}$  アルキル-カルボニル-アミノ基が好ましい。

- $R^{3e}$  で示される  $C_{6-14}$  アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチルなどが好ましく、なかでもフェニルが好ましい。

$R^{3e}$  で示される炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の芳

香族複素環基としては、例えば、チエニルなどの炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし6員の芳香族複素環基が好ましい。

- 該C<sub>6-14</sub>アリール基または該芳香族複素環基の置換基であるハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルとしては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素など）で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなどのハロゲン化されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル基が好ましい。
- 10 該C<sub>6-14</sub>アリール基または該芳香族複素環基の置換基であるC<sub>1-6</sub>アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどが用いられ、なかでもメトキシが好ましい。

- 該C<sub>6-14</sub>アリール基または該芳香族複素環基の置換基であるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が用いられ、なかでもフッ素原子、塩素原子などが好ましい。
- 15

該C<sub>6-14</sub>アリール基または該芳香族複素環基の置換基であるC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルとしては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどが好ましい。

- 該C<sub>6-14</sub>アリール基または該芳香族複素環基の置換基であるC<sub>1-6</sub>アルキルチオとしては、メチルチオ、エチルチオなどが好ましい。
- 20

該C<sub>6-14</sub>アリール基の置換基であるC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルとしては、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどが好ましい。

- R<sup>3e</sup>としては、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基が好ましく、メチルまたは塩素原子で置換されていてもよいフェニル基が好ましい。
- 25

化合物(VIa)としては、例えば、

(1) R<sup>1e</sup>がハロゲン原子、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニルおよびC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルから成る群か

ら選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^{2e}$ が $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル-アミノ基または $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、 $R^{3e}$ が $C_{1-6}$ アルキルおよびハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である化合物 (VIa)、

- 5 (2)  $R^{1e}$ がハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルおよび $C_{1-6}$ アルキルスルホニルから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-3}$ アルキル基、 $R^{2e}$ が $C_{1-3}$ アルキル-カルボニル-アミノ基または $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ基、 $R^{3e}$ がメチルまたは塩素原子で置換基を有していてもよいフェニル基である化合物 (VIa) など  
10 が好ましい。

化合物 (VIa) の好ましい具体例としては、後述する参考例H1~113で製造される化合物が挙げられ、なかでも5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール (参考例H3)、[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミン (参考例H7-4)  
15 )、2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール (参考例H11)、5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 3-チアゾール (参考例H15)、4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 3-チアゾール (参考例H16-1)、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン (参考例H22)、  
20 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アセトアミド (参考例H29-2)、N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] プロピオンアミド (参考例H29-4)、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アセトアミド (参考例H30-1)、N-[4-[4-(3-クロロフェ

ニル) - 2 - エチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジル] アセト  
 アミド (参考例 H 3 0 - 2)、N - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 2 -  
 プロピル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジル] アセトアミド (参  
 考例 H 3 0 - 3)、N - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチル - 1  
 5 , 3 - チアゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジル] プロピオンアミド (参考例 H 3  
 0 - 7)、N - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 1, 3 - チ  
 アゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジル] プロピオンアミド (参考例 H 3 0 - 8)  
 、N - [4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - プロピル - 1, 3 - チアゾー  
 ル - 5 - イル] - 2 - ピリジル] プロピオンアミド (参考例 H 3 0 - 9)、N -  
 10 シクロヘキシル - 4 - [2 - エチル - 4 - (3 - メチルフェニル) - 1, 3 - チ  
 アゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジリアミン (参考例 H 3 6 - 4)、N - シクロ  
 ヘキシル - 4 - [4 - (3 - メチルフェニル) - 2 - (4 - メチルスルホニルフェ  
 ニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジリアミン (参考例 H 3  
 6 - 5)、N - シクロペンチル - 4 - [2 - エチル - 4 - (3 - メチルフェニル  
 15 ) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジリアミン (参考例 H 3 6 - 6  
 )、N - シクロペンチル - 4 - [4 - (3 - メチルフェニル) - 2 - (4 - メチ  
 ルスルホニルフェニル) - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル] - 2 - ピリジリアミ  
 ン (参考例 H 3 6 - 7)、4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 1  
 , 3 - チアゾール - 5 - イル] - N - シクロヘキシル - 2 - ピリジリアミン (参  
 考例 H 3 6 - 1 0)、4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - エチル - 1, 3  
 20 - チアゾール - 5 - イル] - N - シクロペンチル - 2 - ピリジリアミン (参考例  
 H 3 6 - 1 1)、N - [4 - (3 - メチルフェニル) - 5 - (2 - メチル - 4 - ピ  
 リジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] アセトアミド (参考例 H 3 9)、  
 N - [4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - (2 - メチル - 4 - ピリジル)  
 25 - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ニコチンアミド (参考例 H 4 2 - 1)、6 -  
 クロロ - N - [4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - (2 - メチル - 4 - ピ  
 リジル) - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル] ニコチンアミド (参考例 H 4 4 - 3  
 )、N - [4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 5 - (2 - メチル - 4 - ピリジ

ル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] - 6-メチルニコチンアミド (参考例H  
46-3)、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-  
ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] - 6-メトキシニコチンアミド  
(参考例H48-3)、4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-  
5 ピリジル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-1, 3-チアゾール (参考例H54)、  
4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1, 3-チアゾール (参考例H57)、  
5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1, 3-チアゾール (参考例H58-  
10 4)、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アセトアミド (参考例H58-6)、  
N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] プロピオンアミド (参考例H58-7)、  
15 N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] ピバルアミド (参考例H58-8) などが好ましい。

なお、本発明の化合物 (IV)、(V) または (VI) には、N-[4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アセトアミドおよび  
4-[2-(アセチルアミノ)-4-(3, 5-ジメチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル アセタートは含まれない。  
20 ]-2-ピリジル アセタートは含まれない。

本発明の化合物 (IV)、(V) または (VI) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩  
25 等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベ

ンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、  
5   メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

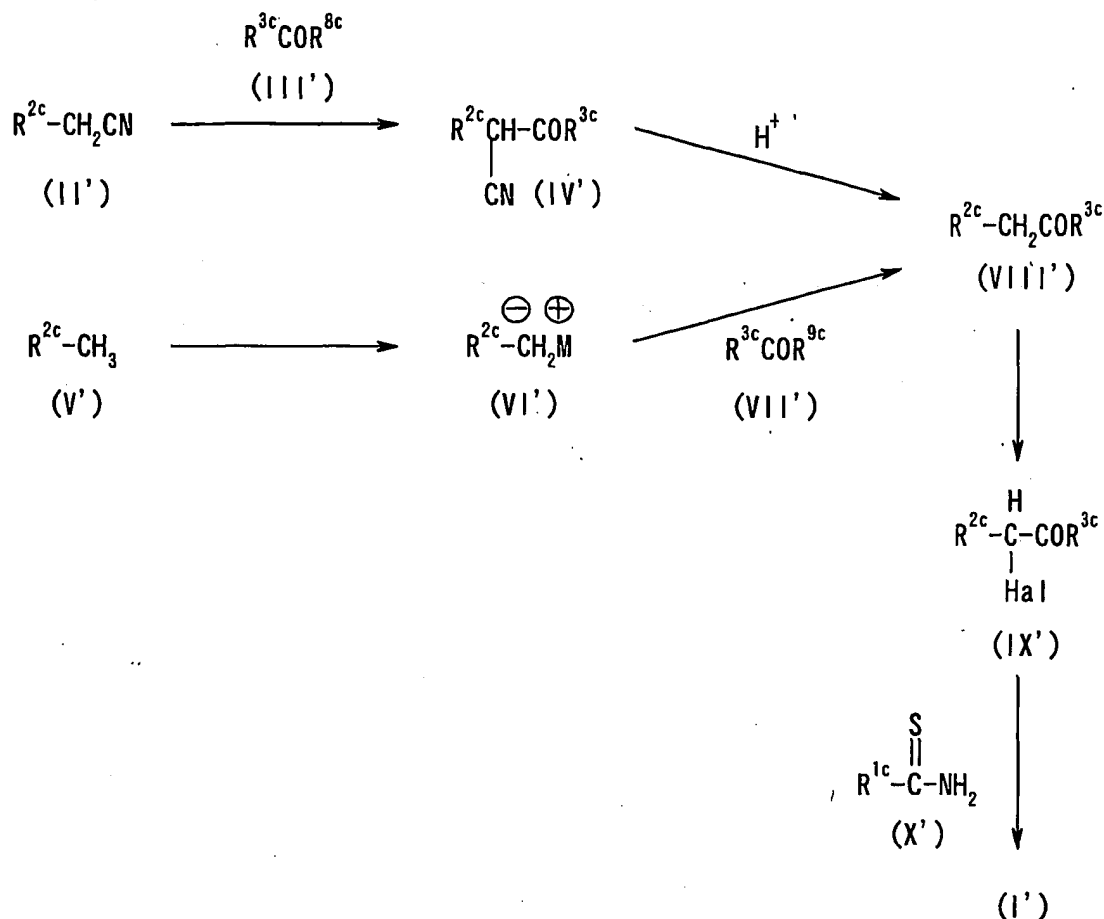
このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基  
10   を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスル  
15   ホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。

以下に、本発明の化合物（IV）、（V）、（VI）またはその塩の製造法を説明する。以下、化合物（I'）とは、化合物（IV）、（V）、（VI）、（Va）、（VIa）を含む化合物を示す。

20   本発明の化合物（I）は、下記の反応式1で示される方法又はそれに準じた方法等により得られるほか、例えば、特開昭60-58981号公報、特開昭61-10580号公報、特表平7-503023号公報、WO 93/15071、DE-A-3601411、特開平5-70446号公報等に記載の方法又はそれに準じた方法等により得られる。

25   以下の反応式1ないし2中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物（IV）の塩と同様のもの等が挙げられる。

## 反応式 1



化合物 (II'), (III'), (V'), (VII'), (XI'), (XIII') 及び (XIV') は、市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法又は  
5 これらに準じた方法に従って製造することもできる。

化合物 (IV') は化合物 (II') と化合物 (III') とを塩基の存在下、縮合することにより得られる。

化合物 (III') 中、 $\text{R}^{8c}$  は、①例えば  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ等)、②ジ- $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等  
10 )、③  $\text{N-C}_{6-10}$  アリール- $\text{N-C}_{1-6}$  アルキルアミノ (例、 $\text{N}$ -フェニル- $\text{N}$ -メチルアミノ等)、④  $\text{C}_{6-10}$  アリール及び (又は)  $\text{C}_{1-6}$  アルキルで置換されていてよい3ないし7員飽和環状アミノ (例、ピロリジン-1-イル、モルホリノ、メチルアジリジン-1-イル等) 等を示す。

化合物 (III') の使用量は、化合物 (II') 1 モルに対し、約 0.5 ないし約

3. 0モル、好ましくは約0.8ないし約2.0モルである。

塩基の使用量は、化合物(II') 1モルに対し、約1.0ないし約30モル、好ましくは約1.0ないし約10モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、  
5 等の塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、ピリジン、  
ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリ  
ブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、  
N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-  
メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等  
10 のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、  
リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、  
ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が  
挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

15 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばハロゲン化炭化水素  
類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール  
類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約150℃  
である。反応時間は通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約  
20 30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる  
が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(VIII')は、化合物(IV')を酸で処理することにより得られる。

25 酸の使用量は、化合物(IV') 1モルに対し、約1.0ないし約100モル、好  
ましくは約1.0ないし約30モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類が用いられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒存在下にて行う。該溶媒は、反応が進行する限



り特に限定されないが、例えば水、水とアミド類との混合物、水とアルコール類との混合物等が用いられる。

反応温度は、通常20ないし約200℃、好ましくは約60ないし約150℃である。反応時間は、通常約30分ないし約72時間、好ましくは約1ないし約5 30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(VIII')は、化合物(V')を塩基で処理して得られる化合物(VI')と10 化合物(VII')とを縮合することによっても得られる。

化合物(VI')中、Mは、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を示す。

化合物(VII')中、R<sup>9</sup>としては、例えば前記R<sup>8</sup>と同様のものが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(V') 1モルに対し、約1.0ないし約30モル、好15 ましくは約1.0ないし約10モルである。

該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類やアルキルリチウムなどのアルキル金属化合物類などが用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

20 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約-78ないし約60℃、好ましくは約-78ないし約20℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約3時間である。

25 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(IX')は、化合物(VIII')をハロゲン類で処理することにより得られ

る。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

化合物 (IX') 中、Hal は、ハロゲン類を示す。

ハロゲン類の使用量は、化合物 (VIII') 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

5 該「ハロゲン類」としては、臭素、塩素、ヨウ素等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (VIII') 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

10 該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

塩基性塩の使用量は、化合物 (VIII') 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 10.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

15 該「塩基性塩」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル  
20 類、スルホキド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 -20 ないし約 150℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は、通常 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 10 分ないし約 5 時間である。

25 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I') は、化合物 (IX') と化合物 (X') とを縮合することにより得ら

れる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物 (X') は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法又はこれに準じた方法、更には以下の反応式 2 で示される方法等により得られる。

- 5      化合物 (X') の使用量は、化合物 (IX') 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3.0 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2.0 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (IX') 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。

- 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、  
10    炭酸水素ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、  
トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジ  
メチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-  
メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第 3 級ア  
ミン類等が挙げられる。

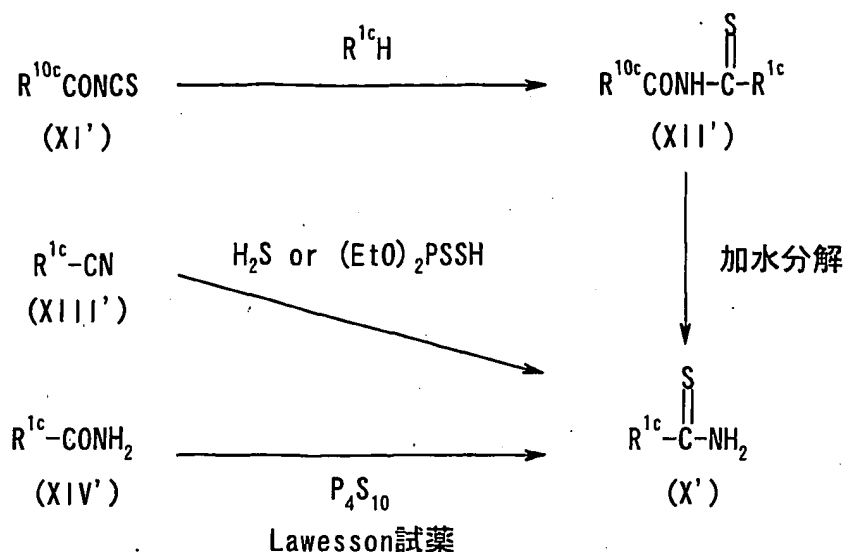
- 15    本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。  
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水  
素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコー  
ル類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 20    反応温度は、約 -5 ないし約 200℃、好ましくは約 5 ないし約 150℃であ  
る。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 3  
0 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる  
が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

25

反応式 2



化合物 (XII') は、化合物 (XI') と式  $\text{R}^{1c}\text{H}$  で表されるアミン類とを縮合することにより得られる。

- 5 化合物 (XI') 中、 $\text{R}^{10c}$  は、芳香族炭化水素基またはアルコキシを示す。該「芳香族炭化水素基」としては、置換基を有していても良いフェニル基等が挙げられる。該「アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ等が挙げられる。

該「アミン類」の使用量は、化合物 (XI') 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 3  
10 0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 15 反応温度は、約  $-5$  ないし約  $200^\circ\text{C}$ 、好ましくは約  $5$  ないし約  $120^\circ\text{C}$  である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
20 グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X') は、化合物 (XII') を酸又は塩基を用いて加水分解することにより得られる。

酸及び塩基の使用量は、化合物 (XII') 1 モルに対し、それぞれ約 0.1 ないし約 50 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。

- 5    該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

- 10    該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

- 15    本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常約 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 200℃、好ましくは約 20 ないし約 120℃である。

- 20    化合物 (X') は、化合物 (XIII') を塩基の存在下、硫化水素で処理することによっても得られる。

硫化水素の使用量は、化合物 (XIII') 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モルである。

- 25    塩基の使用量は、化合物 (XIII') 1 モルに対し、を約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチル

ピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

本反応は、常圧又は加圧下で行われる。反応温度は、通常約-20ないし約80℃、好ましくは約-10ないし約30℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。

- 10 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また、化合物(X')は、化合物(XIII')を酸の存在下、ジチオリン酸 0,0-ジエチルで処理することによっても得られる。

- 15 ジチオリン酸 0,0-ジエチルの使用量は、化合物(XIII') 1モルに対し、約0.9ないし約2モルである。

酸の使用量は、化合物(XIII') 1モルに対し、約3.0ないし約30モル、好ましくは約3.0ないし約10モルである。

- 20 該「酸」としては、例えば塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素、塩酸、臭化水素酸などの鉍酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、アミド類、エーテル類、エステル類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 25 反応温度は、通常約0ないし約80℃、好ましくは約0ないし約30℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる

が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (X') は、化合物 (XIV') を五硫化リン又はローソン (Lawesson) 試薬で処理することによっても得られる。

- 5      五硫化リン又はローソン試薬の使用量は、化合物 (XIV') 1 モルに対して、約 0.5 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 3 モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

10

反応時間は、通常 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12 時間である。反応温度は、通常約 0 ないし約 150℃、好ましくは約 20 ないし約 120℃である。

- 15      生成物 (X') は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (I') がアシルアミノ体である場合は、対応するアミン体を自体公知のアシル化反応に付して目的物を得ることもできる。

- 20      例えば、化合物 (I') 中、チアゾール環の 2 位の置換基が置換基を有していてもよいアシルアミノである化合物は、対応する 2-チアゾールアミンとアシル化剤とを、所望により塩基又は酸の存在下、反応させることにより得られる。

アシル化剤の使用量は、対応する 2-チアゾールアミン 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

- 25      該「アシル化剤」としては、例えば、目的物のアシル基に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等）等が挙げられる。

塩基又は酸の使用量は、対応する 2-チアゾールアミン 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 5.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 2.0 モルである。

該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

- 5 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。
- 10 反応温度は約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト
- 15 グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また、化合物(I')中、チアゾール環の5位が置換基を有していてもよいアシルアミノピリジルである化合物は、対応する5-(2-アミノピリジル)チアゾールとアシル化剤を、所望により塩基または酸の存在下、反応させることにより得られる。

- 20 アシル化剤の使用量は、対応する5-(2-アミノピリジル)チアゾール1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。

- 該「アシル化剤」としては、例えば、目的物のアシル基に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等)等が挙げ
- 25 られる。

塩基又は酸の使用量は、対応する5-(2-アミノピリジル)チアゾール1モルに対し、約0.8ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約2.0モルである。



該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

- 5 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 10 反応温度は約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト

- 15 グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(I')中、チアゾール環の5位が置換基を有していてもよいアルキルアミノピリジルである化合物は、対応するアシルアミノピリジンを還元剤により還元することによっても得られる。

- 還元剤の使用量は、対応するアシルアミノピリジン1モルに対し、約1.0ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

- 該「還元剤」としては、例えば水素化アルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属水素化物類、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属水素錯化合物類、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体などのボラン錯体類、テキシルボラン、ジシamilボランなどのアルキルボラン類等が挙げられる。

本反応は所望により還元剤とともに酸を加えてもよい。

酸の使用量は、対応するアシルアミノピリジン1モルに対し、約0.8ないし約5.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「酸」としては、例えば塩化アルミニウム等のルイス酸が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

- 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約 $-78$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は通常約 $5$ 分ないし約 $24$ 時間、好ましくは約 $10$ 分ないし約 $5$ 時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また、化合物(I')中、チアゾール環の $5$ 位が置換基を有していてもよいアルキルアミノピリジルである化合物は、対応する $5-(2\text{-ハロゲノピリジル})$ チアゾールをアミン類と縮合することにより得られる。

- アミンの使用量は、対応する $5-(2\text{-ハロゲノピリジル})$ チアゾール $1$ モルに対し、約 $1.0$ ないし約 $100.0$ モル、好ましくは約 $1.0$ ないし約 $20.0$ モルである。

該「 $5-(2\text{-ハロゲノピリジル})$ チアゾール」のハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

- 該「アミン類」としては、目的のアルキルアミンに対応する脂肪族アミン類や環状アミン類等が挙げられる。

本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

- 塩基の使用量は、対応する $5-(2\text{-ハロゲノピリジル})$ チアゾール $1$ モルに対し、約 $1.0$ ないし約 $10.0$ モル、好ましくは約 $1.0$ ないし約 $3.0$ モルである。

該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、 $4$ -ジメチルアミノピリジン、 $N,N$ -ジメチルアニリン、 $N$ -メチル

ピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

- 塩基性塩の使用量は、対応する5-(2-ハロゲノピリジル)チアゾール1モル1モルに対し、約1.0ないし約10.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「塩基性塩」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約0ないし約300℃、好ましくは約20ないし約200℃である。反応時間は通常約5分ないし約48時間、好ましくは約10分ないし約15時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(I')がN-オキシド体である場合には対応するピリジル体を有機過酸で処理することにより得られる。

- 有機過酸の使用量は、対応するピリジル体1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「有機過酸」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20$ ないし約 $130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約 $5$ 分ないし約 $72$ 時間、好ましくは約 $0.5$ ないし約 $12$ 時間である。

また、 $N$ -オキシド体は、対応するピリジル体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するピリジル体 $1$ モルに対し、約 $0.8$ ないし約 $10$ モル、好ましくは約 $1.0$ ないし約 $3.0$ モルである。

10 該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば *tert*-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

塩基、酸又は金属酸化物の使用量は、対応するピリジル体 $1$ モルに対し約 $0.1$ ないし約 $30$ モル、好ましくは約 $0.8$ ないし約 $5$ モルである。

15 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

20 該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム ( $\text{V}_2\text{O}_5$ )、四酸化オスミウム ( $\text{OsO}_4$ )、酸化タングステン ( $\text{WO}_3$ )、酸化モリブデン ( $\text{MoO}_3$ )、二酸化セレン ( $\text{SeO}_2$ )、酸化クロム ( $\text{CrO}_3$ ) 等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20$ ないし約 $130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約 $5$ 分ないし約 $72$ 時間、好ましくは約 $0.5$ ないし約

1 2時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 5 化合物 (I') が S-オキシド体である場合には対応するスルフィド体を過酸化化物で処理することにより得られる。

過酸化化物の使用量は、対応するスルフィド体 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 1.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

- 10 該「過酸化化物」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸、過硫酸カリウム、メタ過ヨウ素酸等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。
- 15

反応温度は、約 -20 ないし約 130℃、好ましくは約 0 ないし約 100℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 12 時間である。

- また、S-オキシド体は、対応するスルフィド体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。
- 20

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するスルフィド体 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 1.0 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 3.0 モルである。

- 25 該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

該「塩基、酸又は金属酸化物」の使用量は、対応するスルフィド体 1 モルに対し約 0.1 ないし約 30 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 5 モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等  
5 が挙げられる。

該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム ( $V_2O_5$ )、四酸化オスミウム ( $OsO_4$ )、酸化タングステン ( $WO_3$ )、酸化モリブデン ( $MoO_3$ )、二酸化セレン ( $SeO_2$ )、酸化クロム ( $CrO_3$ ) 等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。

10 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20$ ないし約 $130^{\circ}C$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $100^{\circ}C$ で  
15 ある。反応時間は、通常約 $5$ 分ないし約 $72$ 時間、好ましくは約 $0.5$ ないし約 $12$ 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

20 前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していても  
25 よい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル等)、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、トリチル、フタロイル

等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

- 5     カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は1
- 10     ないし3個である。

- ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、 $C_{7-11}$ アラルキル（例えば、ベンジル等）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-11}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用
- 15     いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 $C_{7-11}$ アラルキル（例えば、ベンジル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個である。
- 20     また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換

反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物（  
I）を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座 14  
、15 巻、1977 年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノ  
5 ール、イソプロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエ  
ーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメ  
トキシエタン等が挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホ  
10 ルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘ  
キサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン  
、クロロベンゼン等が挙げられる。

15 前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等  
が挙げられる。

前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-  
ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。

前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げ  
20 られる。

前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げら  
れる。

前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等  
が挙げられる。

25 前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸  
等が挙げられる。

前記「エステル類」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸アミル  
、プロピオン酸エチル等が挙げられる。



上記反応により、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして得られる本発明の化合物（I'）は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィ  
5 ー等により反応溶液から単離、精製することができる。

本発明の化合物（I'）が、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本  
10 発明の化合物（I'）がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

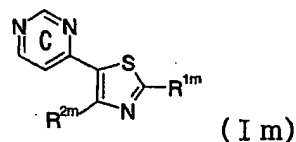
本発明の化合物（I'）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、本発明の化合物（I'）は、水和物又は非水和物であってもよい。

本発明の化合物（I'）は同位元素（例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ ）等で標識されて  
15 いてもよい。

〔化合物（V I I）〕

〔1〕 N-オキシド化されていてもよい式

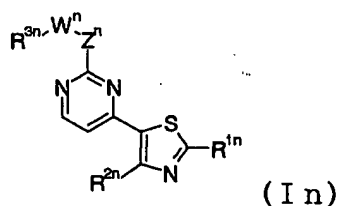


20 〔式中、C環は置換基を有していてもよい4-ピリジニル基を、

R<sup>1m</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

R<sup>2m</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物またはその塩、

25 〔2〕 化合物（I m）が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $Z^n$ は結合手、 $-NR^{4n}-$  ( $R^{4n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、

$W^n$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

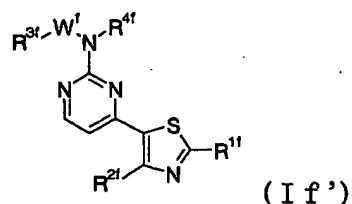
- 5  $R^{1n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2n}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3n}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。〕で表される第〔1〕項記載の化合物、

- 10 〔3〕  $W^n$ および $Z^n$ がともに結合手である第〔2〕項記載の化合物、

〔4〕 化合物 (I m) が、N-オキシド化されていてもよい式



〔式中、 $W^f$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を、

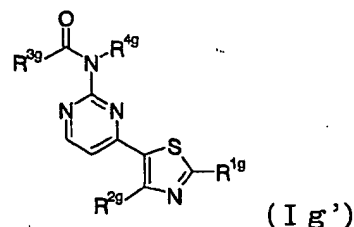
- 15  $R^{1f}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2f}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、

$R^{3f}$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

- 20  $R^{4f}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される第〔1〕項記載の化合物、

〔5〕 化合物 (I f') が、N-オキシド化されていてもよい式



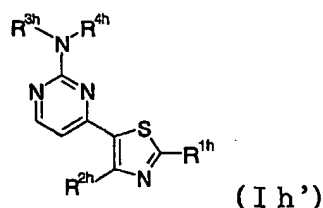
〔式中、 $R^{1g}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2g}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

- 5  $R^{3g}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4g}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される第〔4〕項記載の化合物、

〔6〕 化合物 (I f') が、N-オキシド化されていてもよい式



10

〔式中、 $R^{1h}$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を、

$R^{2h}$  は置換基を有していてもよい芳香族基を、

- 15  $R^{3h}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、

$R^{4h}$  は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕で表される第〔4〕項記載の化合物。

〔7〕 第〔1〕項に記載の化合物のプロドラッグ。

- 20 式 (I m)、(I n)、(I f')、(I g') および (I h') で表される化合物中の「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、鎖状又は環状炭化水素基 (例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロア

ルキル、アリール、アラルキル等)等が挙げられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状又は環状炭化水素基等が好ましい。

「アルキル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が好ましい。

「アルケニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル等)等が好ましい。

「アルキニル」としては、例えば $C_{2-6}$ アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニル等)等が好ましい。

「シクロアルキル」としては、例えば $C_{3-8}$ シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等)等が好ましい。

「アリール」としては、例えば $C_{6-14}$ アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アントリル等)等が好ましい。

「アラルキル」としては、例えば $C_{7-16}$ アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル等)等が好ましい。

「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル(例、2-カルボキシエテニル、2-カルボキシ-2-メチルエテニル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロ

ゲン化されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アントリル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ（例、エトキシカルボニルメチルオキシ等）、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ（例、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等）、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ（例、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等）、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ（例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオ等）、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ等）、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等）、 $C_{3-8}$ シクロアルキルアミノ（例、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等）、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ（例、ジフェニルアミノ等）、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{1-6}$ アルキル（例、カルボキシメチル、カルボキシエチル等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル-カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）、5又は6員複素環-カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等）、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル（例

- 、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノ-又はジ- $C_{6-14}$  アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、モノ-又は
- 5 はジ-5又は6員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 $C_{6-14}$  アリールスル
- 10 フィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等)、 $C_{3-8}$  シクロアルキル-カルボニルアミノ (例、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシ
- 15 ルカルボニルアミノ等)、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、 $C_{6-14}$  アリールスルホニルアミ
- 20 ノ (例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等)、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等)、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボ
- 25 ニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等)、モノ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ (例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等)、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ (例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノ-またはジ- $C_{6-14}$  アリール-カルバモイルオ

キシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、ニコチノイルオキシ、イソニコチノイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフェナモイルまたはこれらの置換基が2個以上（例、2～3個）が結合した基などが挙げられる。

該「炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっている。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）等が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル（例、ビニル、プロペニル、イソプ

ロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル等)等が挙げられる。具体例としては、ビニル、プロペニル、3, 3, 3-トリフルオロプロペニル、2-ブテン-1-イル、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル等  
5 が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル(例、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニン-1-イル等)等が挙げられる。具体例とし  
10 ては、プロパルギル、2-ブチン-1-イル、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5, 5, 5-トリフルオロ-4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシニン-1-イル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等)等が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロ  
20 ロシクロヘキシル等が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)を有していてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)等が挙げられる。具体例としては、例えばメトキシ、ジ  
25 フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等



が挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ」としては、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、5 プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等）等が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

- 10 前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノが挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、15 チオモルホリノ、ヘキサヒドロアゼピン-1-イル等が挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、 $C_{6-14}$ アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アントリル等）、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、5ないし10員芳香族複素環基（例、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル等）、オキソ等が1ないし3個挙げられる。
- 20  
25

式 (I n) および (I f') で表される化合物中の「置換基を有していてもよい2価の炭化水素基」の「2価の炭化水素基」とは、前記の「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」から誘導される2価の基を示し、例えばアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルカンから誘導される2価の基、シクロアルケンから誘導される2価の基、芳香族炭化水素環から誘導される2価の基などが挙げられる。

「アルキレン」としては、例えばC<sub>1-16</sub>アルキレン基（例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン等、好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキレン等）等が挙げられる。

10 「アルケニレン」としては、例えばC<sub>2-16</sub>アルケニレン基（例えばビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン等）等が挙げられる。

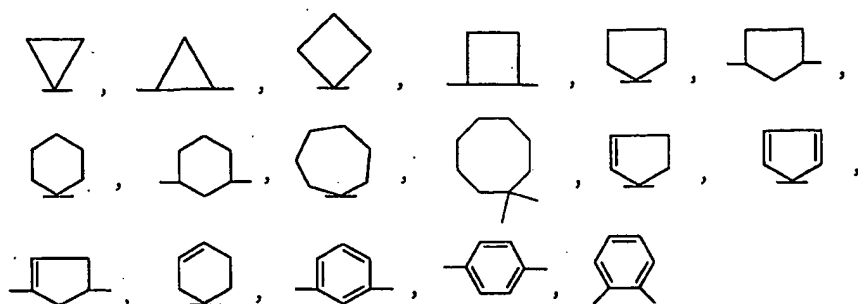
「アルキニレン」としては、例えばC<sub>2-16</sub>アルキニレン基（エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン等）が挙げられる。

「シクロアルカン」としては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどのC<sub>3-7</sub>シクロアルカン等が挙げられる。

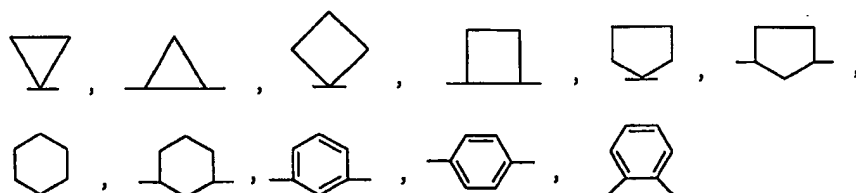
20 「シクロアルケン」としては、例えばシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなどのC<sub>3-8</sub>シクロアルケンなどが挙げられる。

「芳香族炭化水素環」としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14員の炭化水素環などが挙げられる。

25 「シクロアルカン」、「シクロアルケン」または「芳香族炭化水素環」から誘導される2価の基としては、「シクロアルカン」、「シクロアルケン」または「芳香族炭化水素環」の1個の炭素原子から2個の水素原子を、または異なる2個の炭素原子からそれぞれ1個の水素原子を取り除いた2価の基などを意味する。具体的には、例えば、



などが用いられ、好ましくは、



などが、より好ましくは



5

などが繁用される。

「2価の炭化水素基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

- 「2価の炭化水素基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし4  
 10 個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているいてもよい。

置換基を有していてもよい2価の炭化水素基としては、オキソ基で置換されていてもよい $C_{1-15}$ アルキレン基などが好ましく。特にオキソ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレンなどが好ましい。

- 15 式(I m)、(I n)、(I f'), (I g') および (I h') で表される化合物中の「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環又は3環式)複素環、好ましくは (i) 5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環、(ii

） 5ないし 10員非芳香族複素環又は (iii) 7ないし 10員複素架橋環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価の基等が挙げられる。

上記「5ないし 14員（好ましくは 5ないし 10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が 1 ないし複数個（好ましくは 1 又は 2 個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

15 上記「5ないし 10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサゾール、オキサジアゾリン、チアジアゾリン、トリアゾリン、チアジアゾール、ジチアゾール等が挙げられる。

20 上記「7ないし 10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン等が挙げられる。

該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 又は 2 種、好ましくは、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5ないし 14員（好ましくは 5ないし 10員）の（単環又は 2 環式）複素環基である。具体的には、例えば 2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3

ーイソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、  
 3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベン  
 ゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等の  
 芳香族複素環基、例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニ  
 5 ル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラ  
 ザリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジ  
 ル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオ  
 モルホリノ等の非芳香族複素環基等である。

このうち、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれ  
 10 る1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員の複素環基等が更に好ましい。具  
 体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピ  
 リジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリ  
 ル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-ピロ  
 リジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-イミダゾリニル、4-イ  
 15 ミダゾリニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル  
 、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラ  
 ジニル、2-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては、前記「置換基  
 を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

20 「複素環基」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ま  
 しくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は  
 同一又は異なってもよい。

式 (Im)、(In)、(If')、(Ig') および (Ih') で表される化合物中  
 の「アシル基」としては、例えば式： $-(C=O)-R^1$ 、 $-(C=O)-OR^1$ 、 $-(C=O)-NR^1R^8$ 、 $-(C=S)-NHR^1$  又は  $-SO_2-R^9$  (式中、 $R^1$  は水素  
 25 原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素  
 環基、 $R^8$  は水素原子又は $C_{1-6}$  アルキル基、 $R^9$  は置換基を有していてもよい炭化  
 水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。) で表されるアシル基等

が挙げられる。

「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記と同様のものが用いられる。

「C<sub>1-6</sub> アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

式 (I m)、(I n)、(I f')、(I g') および (I h') で表される化合物中の「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、(1) 置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基及び(2) 置換基を有していてもよい環状アミノ基が挙げられる。

上記(1)の「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、アシル基、置換基を有していてもよいアルキリデン基等が挙げられる。これら「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよい複素環基」および「アシル基」としては、それぞれ前記と同様のものが挙げられる。

「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「アルキリデン基」としては、例えばC<sub>1-6</sub> アルキリデン（例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等）等が挙げられる。「置換基を有していてもよいアルキリデン基」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。該「アルキリデン基」は、これらの置換基で1ないし5個、好ましくは1ないし3個置換され得る。

上記「置換基を1又は2個有していてもよいアミノ基」の「置換基」が2個の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

上記(2)の「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「環状アミノ基」としては、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含んでもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基が挙げられ、具体例としては、ピロリジン-1-イ

ル、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ヘキサ  
ヒドロアゼピン-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、2, 3-ジヒドロ-1  
H-イミダゾール-1-イル、テトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、3,  
6-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -ピ  
5 リミジニル等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば、  
前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」として詳述した「置  
換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」と同様のもの  
等が挙げられ、該「環状アミノ基」は、これららの置換基で1ないし3個置換  
10 されていることが好ましい。

1個のオキソを有する5ないし7員非芳香族環状アミノ基の具体例としては、  
2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-  
イミダゾール-1-イル、2-オキソテトラヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル  
、2-オキソ-3, 6-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソ-3  
15 , 4-ジヒドロ-1 (2H) -ピリミジニル、2-オキソピロリジン-1-イル  
、2-オキソピペリジノ、2-オキソピペラジン-1-イル、3-オキソピペラ  
ジン-1-イル、2-オキソ-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロアゼピン-1-  
イル等が挙げられる。

式 (Im)、(In)、(If')、(Ig') および (Ih') で表される化合物中  
20 の「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば芳香  
族炭化水素基、芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は  
縮合多環式 (2又は3環式) 芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例とし  
て、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビ  
25 フェニリル、4-ビフェニリル、2-アントリル等のC<sub>6-14</sub>アリール等、好ましく  
はC<sub>6-10</sub>アリール等 (例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等、好ましく  
はフェニル等) が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素

原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基等が挙げられる。

該「5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン等の芳香族複素環、又はこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1又は2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を、好ましくは1ないし4個含む5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の（単環又は2環式）芳香族複素環基等、具体的には、例えば2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、2-ベンゾ [b] フラニル、3-ベンゾ [b] フラニル等の芳香族複素環基が挙げられる。

「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、前記した「置



換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基の個数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なっているもよい。

- C環で示される「置換基を有していてもよい 4-ピリミジニル基」の「置換基」  
5 としては、例えば、式  $-Z^n-W^n-R^{3n}$  [式中の記号は前記と同意義を示す。]  
で表される基の他、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-3}$   
アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、  
シアノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン化されていてもよ  
い  $C_{2-6}$  アルケニル、カルボキシ  $C_{2-6}$  アルケニル（例、2-カルボキシエテニル、  
10 2-カルボキシ-2-メチルエテニル等）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{2-6}$  ア  
ルキニル、ハロゲン化されていてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{6-14}$  アリール（例  
、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリ  
ル、4-ビフェニリル、2-アントリル等）、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-8}$   
アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ（例、エトキシカル  
15 ボニルメチルオキシ等）、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$  アリールオキシ（例、フェニルオキ  
シ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等）、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシ（例  
えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）、メルカプト、ハロゲン化されて  
いてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{6-14}$  アリールチオ（例、フェニルチオ、1-ナフ  
チルチオ、2-ナフチルチオ等）、 $C_{7-16}$  アラルキルチオ（例えば、ベンジルチオ  
20 、フェネチルチオ等）、アミノ、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ（例、メチルアミノ  
、エチルアミノ等）、モノ- $C_{6-14}$  アリールアミノ（例、フェニルアミノ、1-ナ  
フチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、ジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ（例、ジメチ  
ルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ等）、 $C_{3-8}$  シクロアルキルアミ  
ノ（例、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等）、ジ- $C_{6-14}$  アリール  
25 アミノ（例、ジフェニルアミノ等）、ホルミル、カルボキシ、カルボキシ- $C_{1-6}$   
アルキル（例、カルボキシメチル、カルボキシエチル等）、 $C_{1-6}$  アルキル-カル  
ボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、 $C_{3-8}$  シクロアルキル-  
カルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シク

- ロヘキシカルボニル等)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$  アリールカルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等)、 $C_{7-16}$  アラルキルカルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、 $C_{6-14}$  アリールオキシカルボニル (例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-16}$  アラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等)、5 又は 6 員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノ-又はジ- $C_{6-14}$  アリールカルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、モノ-又はジ-5 又は 6 員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、 $C_{6-14}$  アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等)、 $C_{6-14}$  アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等)、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等)、 $C_{3-8}$  シクロアルキルカルボニルアミノ (例、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等)、 $C_{6-14}$  アリールカルボニルアミノ (例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等)、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルア

- ミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、 $C_{6-14}$  アリー  
 ルスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニル  
 アミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）、 $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルオキシ  
 （例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、 $C_{6-14}$  アリール-カルボニルオキシ  
 5 （例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、 $C_{1-6}$  アルコキシ-カ  
 ルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、  
 プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、モノ- $C_{1-6}$  アル  
 キル-カルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイ  
 ルオキシ等）、ジ- $C_{1-6}$  アルキル-カルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモ  
 10 イルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、モノ-またはジ- $C_{6-14}$  アリール  
 -カルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイ  
 ルオキシ等）、ニコチノイルオキシ、イソニコチノイルオキシ、置換基を有して  
 いてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、5ないし10員芳香族複素環基（例、  
 2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2  
 15 -キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル、1-  
 イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、1-  
 インドリル、2-インドリル、3-インドリル、2-ベンゾチアゾリル、2-ベ  
 ンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、2-ベンゾ[b]フラニル、  
 3-ベンゾ[b]フラニル等）、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイル、  
 20 スルフェナモイルまたはこれらの置換基が2個以上（例、2～3個）が結合した  
 基等が挙げられ、特に式- $Z^n-W^n-R^{3n}$ で表される基が好ましい。

- 化合物（Im）、（In）、（If'）、（Ig'）または（Ih'）の塩としては、  
 例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩  
 、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、  
 25 例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシ  
 ウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。  
 有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミ  
 ン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノール

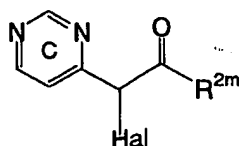
アミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフル  
5 オロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる  
10 。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例  
15 えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、又は酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。

化合物（Im）（（In）、（If'）、（Ig'）、（Ih'）を含む）またはその塩  
20 の製造法を以下に説明する。

化合物（Im）は、特開昭60-58981号公報、特開昭61-10580号公報、特開平5-70446号公報、特表平7-503023号公報、DE-A-3601411、WO93/15071、WO00/64894などに記載の方法またはそれに準じた方法等により得られるほか、下記の反応式1、2および3  
25 び3で示される方法又はそれに準じた方法等により得られる。ここで、化合物（Im）の製造法を手短に記載する。

化合物（Im）またはその塩は、 式



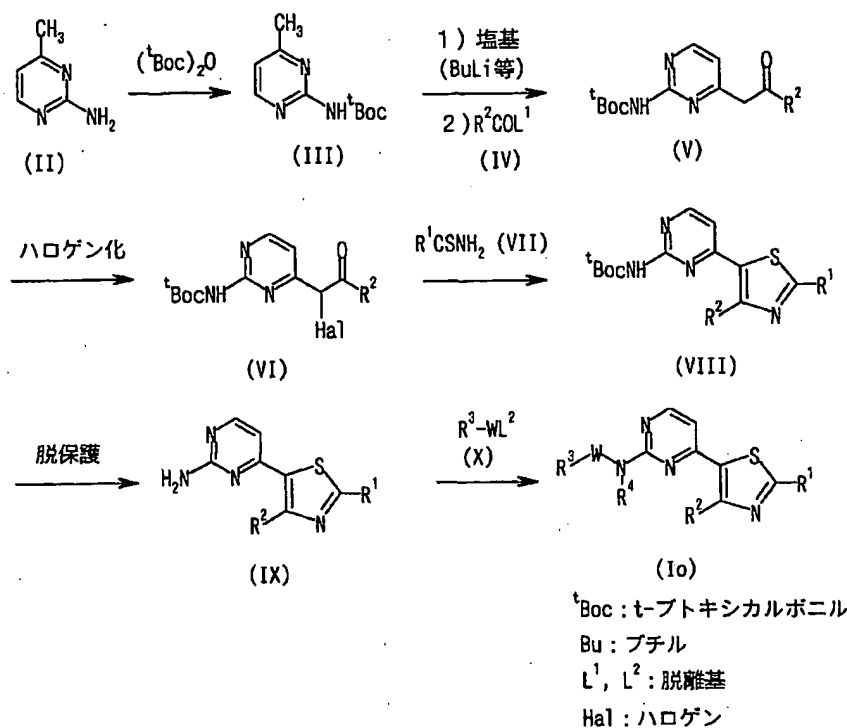
〔式中、C環は置換基を有していてもよい4-ピリミジニル基を、

Halはハロゲンを、

- R<sup>2m</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す〕で表される化合物またはその塩と、式R<sup>1m</sup>CSNH<sub>2</sub>〔式中、R<sup>1m</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基またはアシル基を示す〕〔化合物R<sup>1m</sup>CSNH<sub>2</sub>について、本明細書中以下、化合物(VII)を参照のこと〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする方法によって製造することができる(詳細には、以下の反応式
- 1、2、3および4を参照のこと)。

- 反応式1、2、3および4中の化合物の各記号は、前記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のもの等が挙げられる。また、化合物(II)、(III)、(IV)、(X)、(XI)、(XV)、(XVI)、(XVIII)及び(XIX)は、市販されている場合には市販品をそのまま用いることもでき、自体公知の方法又はこれらに準じた方法に従って製造することもできる。

#### 反応式1



- 以下、 $L^1$ 、 $L^2$ および $L^3$ （反応式2）は、脱離基を示す。 $L^1$ 、 $L^2$ および $L^3$ で示される「脱離基」としては、例えば(1)  $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）、(2) ジー- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(3)  $N-C_{6-10}$ アリール- $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、 $N$ -フェニル- $N$ -メチルアミノ等）、(4)  $C_{6-10}$ アリール及び（又は） $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい3ないし7員環状アミノ（例、ピロリジノ、モルホリノ、メチルアジリジン-1-イル等）、(5)  $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{1-6}$ アルコキシアミノ（ $N$ -メトキシ- $N$ -メチルアミノ等）、(6) ヒドロキシ、(7) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(8) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-5}$ アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、(9) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ、(10) ハロゲン化されていてもよい $C_{1-5}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル等）、(11) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル等が挙げられる。

「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及びニトロから選ばれる置換基を1ないし3個

有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニルオキシ（例、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、*m*-ニトロベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等が挙げられる。

- 5 「置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル」としては、例えば $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ及びニトロから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{6-10}$ アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等）等が挙げられ、具体例としては、ベンゼンスルホニル、*m*-ニトロベンゼンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル等が挙げられる。

- 10 化合物(III)は化合物(II)を二炭酸ジ-*t*-ブチルにより保護して得られる。

二炭酸ジ-*t*-ブチルの使用量は、化合物(II) 1モルに対し、約0.8ないし約5モル、好ましくは約1ないし約1.5モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、芳香族炭化水素類、  
15 エーテル類、アルコール類、エステル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約0ないし約100℃、好ましくは約0ないし約60℃である。反応時間は、通常約5分ないし約48時間、好ましくは約1時間ないし約24時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(V)は、化合物(III)を塩基で処理した後、化合物(IV)を縮合することによって得られる。

- 25 塩基の使用量は、化合物(III) 1モルに対し、約0.8ないし約5モル、好ましくは約2ないし約2.5モルである。

該「塩基」としては、例えば*n*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム類やナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラ

ジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 5 反応温度は、通常約 $-78$ ないし約 $60^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-78$ ないし約 $20^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5時間ないし約3時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
10 グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(VI)は、化合物(V)をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

該「ハロゲン類」としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

- 該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅(II)、塩化銅(II)等のハロゲン  
15 化銅が挙げられる。

従って、化合物(VI)中、Halは、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンを示す。

ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物(V)1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

- 塩基の使用量は、化合物(V)1モルに対し、約1ないし約10モル、好ま  
20 くは約1ないし約3モルである。

- 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロ  
25 ロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。



該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 5 反応温度は、約 $-20$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約 $5$ 分ないし約 $24$ 時間、好ましくは約 $10$ 分ないし約 $5$ 時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマト  
10 グラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (VIII) は、化合物 (VI) と化合物 (VII) とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

- 化合物 (VII) は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法又はこれに準じた方法、更には以下の反応式 4 で示され  
15 る方法等により得られる。

化合物 (VII) の使用量は、化合物 (VI)  $1$  モルに対し、約 $0.5$ ないし約 $3$ モル、好ましくは約 $0.8$ ないし約 $2$ モルである。

塩基の使用量は、化合物 (VI)  $1$  モルに対し、約 $1$ ないし約 $30$ モル、好ましくは約 $1$ ないし約 $10$ モルである。

- 20 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、 $4$ -ジメチルアミノピリジン、 $N,N$ -ジメチルアニリン、 $N$ -メチルピペリジン、 $N$ -メチルピロリジン、 $N$ -メチルモルホ  
25 リン等の第 $3$ 級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコー

ル類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-5$ ないし約 $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $5$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約 $5$ 分ないし約 $72$ 時間、好ましくは約 $0.5$ ないし約 $30$ 時間である。

- 5 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (IX) は、化合物 (VIII) を酸又は塩基を用いて脱保護することにより得られる。

- 10 酸及び塩基の使用量は、化合物 (VIII)  $1$  モルに対し、それぞれ約 $0.1$ ないし約 $50$ モル、好ましくは約 $1$ ないし約 $20$ モルである。

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、 $p$ -トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

- 15 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。

- 20 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 25 反応時間は、通常約 $10$ 分ないし約 $50$ 時間、好ましくは約 $30$ 分ないし約 $12$ 時間である。反応温度は、通常約 $0$ ないし約 $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $20$ ないし約 $120^{\circ}\text{C}$ である。

化合物 (Io) は、化合物 (IX) と化合物 (X) とを所望により塩基の存在下縮合することによって得られる。

化合物(XVIII)の使用量は、化合物(XVII) 1モルに対し、約0.8ないし約5モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

塩基の使用量は、化合物(XVII) 1モルに対し、約0.1ないし約5モル、好ましくは約0.8ないし約2.5モルである。

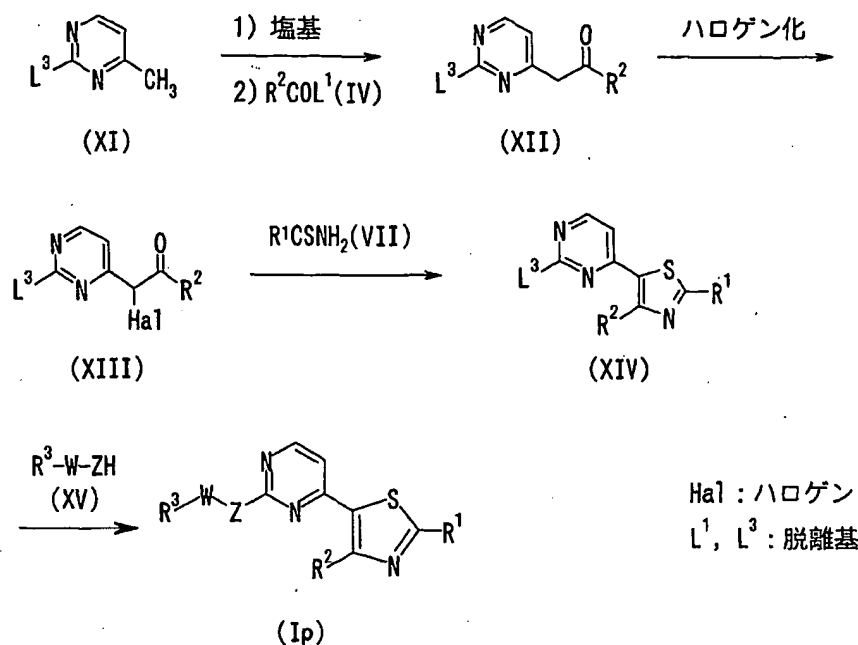
- 5 該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、
- 10 水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

- 15 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 反応温度は、通常約-78ないし約100℃、好ましくは約-78ないし約70℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約0.5ないし約20時間である。
- 20

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。この後、所望により、アルキル化、アシル化等を行うことによりR<sup>4</sup>が、水素原子以外の化合物を合成することもできる。
- 25

反応式2



化合物 (XII) は、化合物 (XI) を塩基で処理した後、化合物 (IV) を縮合することによって得られる。

塩基の使用量は、化合物 (XI) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 3 モル、好ましくは約 1 ないし約 1.2 モルである。

該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約  $-78$  ないし約  $60$   $^{\circ}C$ 、好ましくは約  $-78$  ないし約  $20$   $^{\circ}C$  である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 3 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XIII) は、化合物 (XII) をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行

う。

該「ハロゲン類」としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅(II)、塩化銅(II)等のハロゲン化銅が挙げられる。

5 従って、化合物(XIII)中、Hal は、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンを示す。

ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物(XIII) 1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

10 塩基の使用量は、化合物(XII) 1モルに対し、約1ないし約10モル、好ましくは約1ないし約3モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブ  
15 チルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。  
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エス  
20 テル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。  
反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約  
25 5時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (XIV) は、化合物 (XIII) と化合物 (VII) とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物 (VII) の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 0.5 ないし約 3 モル、好ましくは約 0.8 ないし約 2 モルである。

- 5 塩基の使用量は、化合物 (XIII) 1 モルに対し、約 1 ないし約 30 モル、好ましくは約 1 ないし約 10 モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、  
10 シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。  
15

反応温度は、約-5 ないし約 200℃、好ましくは約 5 ないし約 150℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 時間ないし約 30 時間である。

- 20 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (Ip) は、化合物 (XIV) と化合物 (XV) を縮合することにより得られる。

- 25 本反応は所望により塩基の存在下で行う。

化合物 (XV) の使用量は、化合物 (XIV) 1 モルに対し、約 1 ないし約 100 モル、好ましくは約 1 ないし約 30 モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、

- 炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

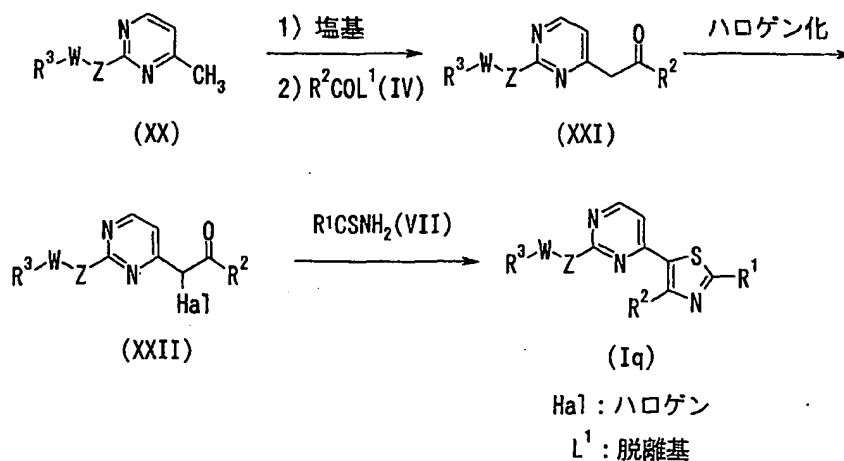
- 10 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約120℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし

- 15 約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

## 20 反応式 3



化合物 (XXI) は、化合物 (XX) を塩基で処理した後、化合物 (IV) を縮合することによって得られる。

塩基の使用量は、化合物 (XX) 1 モルに対し、約 0.8 ないし約 3 モル、好ましくは約 1 ないし約 1.2 モルである。

- 5     該「塩基」としては、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が用いられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 10    反応温度は、通常約 -78 ないし約 60℃、好ましくは約 -78 ないし約 20℃である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 24 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 3 時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。
- 15

化合物 (XXII) は、化合物 (XXI) をハロゲン類又は金属ハロゲン化物で処理することにより得られる。本反応は、所望により塩基又は塩基性塩の存在下で行う。

該「ハロゲン類」としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

- 20    該「金属ハロゲン化物」としては、臭化銅 (II)、塩化銅 (II) 等のハロゲン化銅が挙げられる。

従って、化合物 (XXII) 中、Hal は、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンを示す。

- ハロゲン類又は金属ハロゲン化物の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し、
- 25    約 1 ないし約 5 モル、好ましくは約 1 ないし約 2 モルである。

塩基の使用量は、化合物 (XXI) 1 モルに対し、約 1 ないし約 10 モル、好ましくは約 1 ないし約 3 モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチ



ウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、エステル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル類、スルホキシド類、有機酸類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は、通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(Iq)は、化合物(XXII)と化合物(VII)とを縮合することにより得られる。本反応は、所望により塩基の存在下にて行う。

化合物(VII)の使用量は、化合物(XXII)1モルに対し、約0.5ないし約3モル、好ましくは約0.8ないし約2モルである。

塩基の使用量は、化合物(XXII)1モルに対し、約1ないし約30モル、好ましくは約1ないし約10モルである。

該「塩基」としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩類、ピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホ

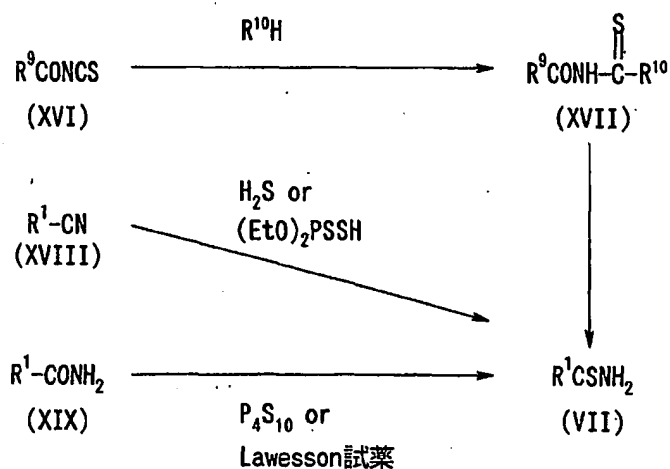
リン等の第3級アミン類等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約-5ないし約200℃、好ましくは約5ないし約150℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約30時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

#### 反応式 4



15   〔R<sup>10</sup>は置換基を有していてもよいアミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

化合物 (XVII) は、化合物 (XVI) と式 R<sup>10</sup>H で表されるアミン類 (例えば、1-プロピルアミン、1-ブチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、4-フェニルピペリジン等、好ましくは、ピロリジン、  
20   ピペリジン、ピペラジン、4-メチルピペラジン等) とを縮合することにより得られる。

化合物 (XVII) 中、 $R^9$  は、芳香族炭化水素基またはアルコキシを示す。該「芳香族炭化水素基」としては、置換基を有していても良いフェニル基等が挙げられる。該「アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の  $C_{1-6}$  アルコキシ等が挙げられる。

- 5     該「アミン類」の使用量は、化合物 (XVI) 1 モルに対し、約 1.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 1.0 ないし約 10 モルである。

- 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、アミド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。
- 10

反応温度は、約  $-5$  ないし約  $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約  $5$  ないし約  $120^{\circ}\text{C}$  である。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 ないし約 30 時間である。

- 生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできる
- 15     が、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物 (VII) は、化合物 (XVII) を酸又は塩基を用いて加水分解することにより得られる。

- 酸及び塩基の使用量は、化合物 (XVII) 1 モルに対し、それぞれ約 0.1 ないし約 50 モル、好ましくは約 1 ないし約 20 モルである。
- 20

該「酸」としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸類、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類、ルイス酸とチオール類又はスルフィド類との併用、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が用いられる。

- 該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の金属水酸化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド類、トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が用いられる。
- 25

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。  
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、アルコール類、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、スルホキシド類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 5 反応時間は、通常約10分ないし約50時間、好ましくは約30分ないし約12時間である。反応温度は、通常約0ないし約200℃、好ましくは約20ないし約120℃である。

化合物(VII)は、化合物(XVIII)を塩基の存在下、硫化水素で処理することによっても得られる。

- 10 硫化水素の使用量は、化合物(XVIII)1モルに対し、約1ないし約30モルである。

塩基の使用量は、化合物(XVIII)1モルに対し、約1.0ないし約30モル、好ましくは約1.0ないし約10モルである。

- 該「塩基」としては、例えばピリジン、ルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の第3級アミン類等が挙げられる。
- 15

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。

- 20 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

- 本反応は、常圧又は加圧下で行われる。反応温度は、通常約-20ないし約80℃、好ましくは約-10ないし約30℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約30時間である。
- 25

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

また、化合物 (VII) は、化合物 (XVIII) を酸の存在下、ジチオリン酸-O、O-ジエチルで処理することによっても得られる。

ジチオリン酸-O、O-ジエチルの使用量は、化合物 (XVIII) 1 モルに対し、約 0.9 ないし約 2 モルである。

酸の使用量は、化合物 (XVIII) 1 モルに対し、約 3.0 ないし約 30 モル、好ましくは約 3.0 ないし約 10 モルである。

該「酸」としては、例えば塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素、塩酸、臭化水素酸などの鉱酸等が挙げられる。

10 本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、アミド類、エーテル類、エステル類、水又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、通常約 0 ないし約 80℃、好ましくは約 0 ないし約 30℃である。  
15 。反応時間は、通常約 5 分ないし約 72 時間、好ましくは約 0.5 時間ないし約 30 時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

20 化合物 (VII) は、化合物 (XIX) を五硫化リン又はローソン (Lawesson) 試薬で処理することによっても得られる。

五硫化リン又はローソン試薬の使用量は、化合物 (XIX) 1 モルに対して、約 0.5 ないし約 10 モル、好ましくは約 0.5 ないし約 3 モルである。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。  
25 該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応時間は、通常 10 分ないし約 50 時間、好ましくは約 30 分ないし約 12

時間である。反応温度は、通常約0ないし約150℃、好ましくは約20ないし約120℃である。

生成物(VII)は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、

5 クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物(I m)がアシルアミノ体である場合は、対応するアミン体を自体公知のアシル化反応に付して目的物を得ることもできる。

例えば、化合物(I m)中、R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよいアシルアミノである化合物は、対応する2-チアゾールアミンとアシル化剤とを、所望により塩  
10 基又は酸の存在下、反応させることにより得られる。

アシル化剤の使用量は、対応する2-チアゾールアミン1モルに対し、約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

該「アシル化剤」としては、例えば、目的物のアシル基に対応するカルボン酸又はその反応性誘導体(例えば、酸ハライド、酸無水物、エステル等)等が挙げ  
15 られる。

塩基又は酸の使用量は、対応する2-チアゾールアミン1モルに対し、約0.8ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

該「塩基」としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

20 該「酸」としては、例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒中又は反応に不活性な溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、エーテル類、芳香族炭化水素類、脂肪族炭化水素類、アミド類、ハロゲン化炭化水素類、ニトリル  
25 類、スルホキシド類、芳香族アミン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は約-20ないし約150℃、好ましくは約0ないし約100℃である。反応時間は通常約5分ないし約24時間、好ましくは約10分ないし約5時

間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

- 5 化合物 (Im) がN-オキシド体である場合には対応するピリミジン体を有機過酸で処理することにより得られる。

有機過酸の使用量は、対応するピリミジン体1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

- 10 該「有機過酸」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸等が挙げられる。

- 本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。
- 15

反応温度は、約-20℃ないし約130℃、好ましくは約0℃ないし約100℃である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約12時間である。

- また、N-オキシド体は、対応するピリミジン体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸又は金属酸化物の存在下で処理することによっても得られる。
- 20

過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するピリミジン体1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

- 25 該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

塩基、酸又は金属酸化物の使用量は、対応するピリミジン体1モルに対し約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等  
5 が挙げられる。

該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム（例、 $V_2O_5$ 等）、四酸化オスミウム（ $OsO_4$ ）、酸化タングステン（例、 $WO_3$ 等）、酸化モリブデン（例、 $MoO_3$ 等）、二酸化セレン（ $SeO_2$ ）、酸化クロム（例、 $CrO_3$ 等）等が挙げられる。

10 本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。  
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

15 反応温度は、約 $-20^{\circ}C$ ないし約 $130^{\circ}C$ 、好ましくは約 $0^{\circ}C$ ないし約 $100^{\circ}C$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。  
20

化合物（Im）がS-オキシド体である場合には対応するスルフィド体を過酸化化物で処理することにより得られる。

過酸化物の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約1.0モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

25 該「過酸化物」としては、例えば過酢酸、過トリフルオロ酢酸、メタクロロ過安息香酸、過硫酸カリウム、メタ過ヨウ素酸等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。  
該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水



素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし約 $130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5時間ないし約12時間である。

また、S-オキシド体は、対応するスルフィド体を過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドで、所望により塩基、酸および／又は金属酸化物の存在下、処理することによっても得られる。

10 過酸化水素又はアルキルヒドロペルオキシドの使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し、約0.8ないし約10モル、好ましくは約1.0ないし約3.0モルである。

該「アルキルヒドロペルオキシド」としては、例えば tert-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシド等が挙げられる。

15 該「塩基、酸又は金属酸化物」の使用量は、対応するスルフィド体1モルに対し約0.1ないし約30モル、好ましくは約0.8ないし約5モルである。

該「塩基」としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基性塩類等が挙げられる。

20 該「酸」としては、例えば塩酸、硫酸、過塩素酸等の鉱酸類、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、四塩化チタン等のルイス酸類、ギ酸、酢酸等の有機酸類等が挙げられる。

25 該「金属酸化物」としては、例えば酸化バナジウム（例、 $\text{V}_2\text{O}_5$ 等）、四酸化オスミウム（ $\text{OsO}_4$ ）、酸化タングステン（例、 $\text{WO}_3$ 等）、酸化モリブデン（例、 $\text{MoO}_3$ 等）、二酸化セレン（ $\text{SeO}_2$ ）、酸化クロム（例、 $\text{CrO}_3$ 等）等が挙げられる。

本反応は、無溶媒あるいは反応に不活性な溶媒存在下に行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ハロゲン化炭化水素類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、有機酸類、エーテル類、アミド類

、スルホキシド類、アルコール類、ニトリル類、ケトン類又はこれら二種以上の混合物等が用いられる。

反応温度は、約 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし約 $130^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}$ ないし約 $100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常約5分ないし約72時間、好ましくは約0.5ないし約12時間である。

生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って単離する事もでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

前記各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシを有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えばホルミル又はそれぞれ置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルカルボニル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、トリチル、フタロイル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

カルボキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、トリチル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ホルミル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル等）、ニトロ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 $\text{C}_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）等が用いられ、置換基の数は1ないし3個である。

ヒドロキシの保護基としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル等）、フェニル、 $C_{7-11}$ アラルキル（例えば、ベンジル等）、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル等）、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-11}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、シリル等が用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、tert-ブチル等）、 $C_{7-11}$ アラルキル（例えば、ベンジル等）、 $C_{6-10}$ アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）、ニトロ等が用いられ、置換基の数は1ないし4個である。

また、保護基の除去方法としては、自体公知又はそれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法又は還元反応が用いられる。

いずれの場合にも、更に所望により、公知の脱保護反応、アシル化反応、アルキル化反応、水素添加反応、酸化反応、還元反応、炭素鎖延長反応、置換基交換反応を各々、単独あるいはその二つ以上を組み合わせるにより化合物（I）を合成することができる。これらの反応は、例えば、新実験化学講座14、15巻、1977年（丸善出版）等に記載の方法が採用される。

前記「アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール等が挙げられる。

前記「エーテル類」としては、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等が挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素等が挙げられる。

前記「脂肪族炭化水素類」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

前記「芳香族炭化水素類」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等が挙げられる。

前記「芳香族アミン類」としては、例えば、ピリジン、ルチジン、キノリン等が挙げられる。

- 5 前記「アミド類」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。

前記「ケトン類」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。

- 10 前記「スルホキシド類」としては、例えば、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

前記「ニトリル類」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等が挙げられる。

前記「有機酸類」としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

- 15 前記「エステル類」としては、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸アミル、プロピオン酸メチル等が挙げられる。

- 上記反応により、目的物が遊離の状態で見られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として見られる場合には、常法に従って遊離体又は他の塩に変換することもできる。かくして見られる化合物 (Im) は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶液から単離、精製することができる。
- 20

- 化合物 (Im) が、コンフィギュレーショナル アイソマー (配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物 (Im) がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により S 体及び R 体に分離
- 25
- することができる。

化合物 (Im) に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、化合物 (I m) は、水和物又は非水和物であってもよい。

化合物 (I m) は同位元素 (例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ ) 等で標識されていてもよい。

- 5     上記化合物 (I a)、(II)、(III)、(IV a)、(V a)、(VI a)、(I m)、(I n)、(I f')、(I g') および (I h') (以下、化合物 (A) と略記する) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (A) に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (A) に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物 (A)
- 10   ) に変化する化合物をいう。化合物 (A) のプロドラッグとしては、化合物 (A) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物 (例、化合物 (A) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等); 化合物 (A) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (A) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等); 化合物 (A) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物
- 20   (A) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等); 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化
- 25   合物 (A) から製造することができる。

また、化合物 (A) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような生理的条件下で化

合物 (A) に変化するものであってもよい。

その他、本発明に用いられる p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または (および) T  
NF- $\alpha$  産生阻害薬としては、WO 98/57966、WO 98/56377、  
5 WO 98/25619、WO 98/07425、WO 98/06715、US 5  
739143、WO 97/35855、WO 97/33883、WO 97/32  
583、WO 97/25048、WO 97/25046、WO 96/10143  
、WO 96/21654、WO 95/07922、WO 2000/09525、  
、WO 99/17776、WO 99/01131、WO 98/28292、WO  
10 97/25047、WO 97/25045、US 5658903、WO 96/2  
1452、WO 99/18942、US 5756499、US 5864036、  
US 6046208、US 5716955、US 5811549、US 5670  
527、US 5969184、WO 2000/31072、WO 2000/31  
063、WO 2000/20402、WO 2000/18738、WO 2000  
15 /17175、WO 2000/12497、WO 2000/12074、WO 2  
000/07991、WO 2000/07980、WO 2000/02561、  
US 6096711、WO 99/64400、WO 99/61440、WO 99  
/59959、WO 99/58523、WO 99/58502、WO 99/57  
101、WO 99/32111、WO 99/32110、WO 99/26657  
20 、WO 99/20624、WO 99/18942、WO 99/15164、WO  
99/00357、WO 98/52940、WO 98/52937、WO 98/  
52558、WO 98/06715、WO 97/22256、WO 96/214  
52、WO 2000/43366、WO 2000/42003、WO 2000/  
42002、WO 2000/41698、WO 2000/41505、WO 20  
25 00/40243、WO 2000/34303、WO 2000/25791、W  
O 2000/17204、WO 2000/10563、US 6080546、W  
O 99/61426、WO 99/32463、WO 99/32121、WO 99  
/17776、WO 98/28292、WO 98/27098、WO 98/25

619、WO98/20868、WO97/35855、WO97/32583、WO97/25048、WO97/25047、WO97/25046、WO97/25045、US5658903、WO96/40143、WO96/21654、WO2000/55153、WO2000/55120、WO2000/26209、US6046208、US5756499、US5864036、特開2000-86657、WO99/59960、WO99/21859、WO99/03837、WO99/01449、WO99/01136、WO99/01130、US5905089、WO98/57966、WO98/52941、WO98/47899、WO98/07425、WO97/33883、WO2000/42213、WO99/58128、WO2000/04025、WO2000/40235、WO2000/31106、WO97/46228、WO2000/59904、WO2000/42003、WO2000/42002、WO2000/41698、WO2000/10563、WO99/61426、WO99/32463、US6002008、WO98/43960、WO98/27098、WO97/35856、WO97/35855、WO96/22985、特開昭61-145167号公報などに記載されている化合物なども用いられる。

本発明に用いられる p38MAPキナーゼ阻害薬または (および) TNF- $\alpha$  産生阻害薬のうち、ピリジル基を含む化合物またはその塩であって、当該ピリジル基の窒素原子の  $\alpha$  位に置換基を導入したもの、あるいはピリジル基および芳香族炭化水素基を含む化合物またはその塩であって、当該芳香族炭化水素基に極性基を導入したものは、CYP3A4等のP450阻害作用が軽減されることにより、肝毒性などの副作用が軽減され、他の薬物との併用が可能となるので、好ましく用いることができる。

「ピリジル基を含む化合物」または「ピリジル基および芳香族炭化水素基を含む化合物」のピリジル基としては、1-ピリジル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基の何れであってもよいが、なかでも4-ピリジル基が好

ましい。「ピリジル基および芳香族炭化水素基を含む化合物」の芳香族炭化水素基としては、例えば炭素数6ないし14個の単環式又は縮合多環式（2又は3環式）芳香族炭化水素基等が挙げられる。その具体例として、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニリル、3-ビフェニリル、4-ビフェニリル、2-アンスリル等の $C_{6-14}$ アリール等が挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。

「ピリジル基を含む化合物」または「ピリジル基および芳香族炭化水素基を含む化合物」としては、上記化合物（I）～（VI）などが用いられる。

ピリジル基の $\alpha$ 位に導入し得る置換基としては、例えば、上記の $R^2$ で示される「置換基を有していてもよいピリジル基」の「置換基」と同様のものなどが挙げられる。具体的には、次のような置換基を1ないし3個導入し得る。

- (i) ハロゲン原子、
  - (ii)  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-16}$ アラルキル基
- 〔これらの基は、オキシ、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル、5又は6員複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、



- ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群（置換基A群）から選ばれる置換基を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい）、

- (iii) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、

(iv) 式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=S)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$

- (式中、 $R^5$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_3-6$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ない

- し4個含む5ないし14員の複素環基を、 $R^6$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $R^7$ は①置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で示されるアシル基、
- (v)アミノ基(このアミノ基は、①置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基、②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、および③上記(iv)で示されるアシル基から成る群から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい)、
- (vi)1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基(この環状アミノ基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)、または
- (vii)置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-14}$ アリールオキシ基または $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基。

このうち、好ましくは、次のような置換基が挙げられる。

- (i)ハロゲン原子、(ii) $C_{1-6}$ アルキル基、(iii)アミノ基(このアミノ基は、①置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基、②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員

の複素環基、③式： $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$

(式中、 $R^5$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアル

キル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③置換基A群から

5 選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい複素環基を、 $R^6$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を)で示されるアシル基から成る群から選ばれる置換基を1ま

たは2個有していてもよい) または(iv) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基(この環状アミノ基は、

10  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)。

「ピリジル基および芳香族炭化水素基を含む化合物またはその塩」の芳香族炭化水素基に導入し得る極性基としては、例えば、(1)ハロゲン原子、(2)ヒドロキ

15 シ、(3)置換基A群から選ばれる置換基および上記(iv)で示されるアシルから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ、(4)ニトロ、(5)カルボキシ、(6)ホルミル、(7)置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、(8)置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシーカルボニル、(9)シアノおよび(10)こ

20 れらの極性基(上記(1)～(9)で示される基)を置換基として1ないし3個持つ $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{6-14}$ アリールなどから選ばれる1ないし3個が挙げられ、なかでも(1)カルボキシ、(2)ヒドロキシ、(3)カルボキシおよびヒドロキシから選ばれる置換基を1ないし3個持つ $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{6-14}$ アリールなどが好ましい。

25 P450としては、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A1、CYP2A2、CYP2A4、CYP2A5、CYP2A6、CYP2B1、CYP2B2、CYP2B4、CYP2B5、CYP2B6、CYP2B9、CYP2C2、CYP2C3、CYP2C4、CYP2C5、CYP2C6、CYP2C7、C

- YP2C8、CYP2C9、CYP2C11、CYP2C12、CYP2C14、CYP2C19、CYP2C29、CYP2D1、CYP2D2、CYP2D6、CYP2D9、CYP2E1、CYP2F1、CYP2F2、CYP2G1、CYP3A1、CYP3A2、CYP3A3、CYP3A4、CYP3A6、
- 5 CYP3A7、CYP4A1、CYP4B1などが挙げられ、なかでもCYP2C9、CYP2D6またはCYP3A4が好ましい。

本願明細書では、上記のp38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF- $\alpha$ 阻害薬を含めて、本発明の化合物と略記する場合がある。

- 10 本発明の化合物は、優れたp38MAPキナーゼ阻害作用、TNF- $\alpha$ 阻害作用(TNF- $\alpha$ 産生阻害作用、TNF- $\alpha$ 作用阻害作用)、ホスホジエステラーゼIV(PDE IV)阻害作用等を有し、(経口)吸収性、(代謝)安定性等にも優れ、毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品として使用できる。

- 15 本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、以下の各種疼痛の予防・治療剤として用いることができる。

- 癌性疼痛、炎症による急性痛、慢性炎症に伴う痛み、術後痛(切開創の痛み、深部痛、内臓痛、術後慢性痛など)、筋肉痛(慢性痛疾患に伴う筋肉痛、肩こりなど)、関節痛、歯痛、顎関節痛、頭痛(偏頭痛、緊張型頭痛、発熱に伴う頭痛、
- 20 高血圧に伴う頭痛)、内臓痛(心臓痛、狭心痛、腹痛、腎臓の痛み、尿管の痛み、膀胱の痛み、産婦人科領域の痛み(中間痛、月経困難、陣痛))、神経痛(椎間板ヘルニア、神経根痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛)、反射性交感神経性萎縮症、複雑局所痛症候群など。

- 25 また、本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、破骨細胞活性化抑制剤、破骨細胞形成阻害剤としても用いることができる。

破骨細胞は造血系細胞が分化、融合して多核化した骨基質分解能を有する細胞で、骨代謝においては骨を新たに形成する骨芽細胞に対して骨を吸収する役割を担っている。骨の量や形態の維持はこれら両細胞の行う形成と吸収の均衡の上に成立しており、破骨細胞が活性化して骨の吸収が亢進するとこの均衡が破綻して骨量の減少や形態上の破壊、変形が生じる。また、破骨細胞はカルシウム貯蔵器官である骨の吸収を介して血中カルシウム濃度の調整に関与するため、極度に破骨細胞が活性化すると血中カルシウム濃度が上昇する。

本発明の化合物は、破骨細胞の活性化を抑制し、破骨細胞の形成を阻害することができるので、例えば、①閉経後または老人性の原発性骨粗鬆症、②炎症（リウマチなど）、血液系悪性疾患（悪性リンパ腫、白血病など）、内分泌異常（甲状腺機能亢進症、糖尿病など）または副腎皮質ホルモンなどの薬剤投与に起因する続発性骨粗鬆症、③腫瘍の骨転移またはリウマチに伴う骨・関節組織の破壊または変形、④Paget 病または⑤高カルシウム血症などの予防・治療剤として使用することができる。

本発明の化合物のうち、疼痛予防・治療効果ならびに破骨細胞活性化抑制または（および）形成阻害効果を併有する化合物は、関節痛などの疼痛を軽減すると同時に、骨・関節組織の破壊または変形などの破骨細胞に関連する疾患を予防・治療する効果を有する点で有用である。

本発明の化合物を含有してなる医薬組成物は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

本発明の医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、製剤全体の約 0.01 ないし約 100 重量%である。

本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体とし

- ては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤
- 5 等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

- 10 結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

- 崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。
- 15

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

- 溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。
- 20

- 懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。
- 25

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

5 無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

10 抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

本発明の医薬組成物における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

15 本発明の医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患、症状等により異なるが、例えば、疼痛の患者（体重約60kg）に対し、1日当たり、有効成分〔本発明の化合物〕として約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg体重を、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。また、例えば、原発性骨粗鬆症の患者（体重約60kg）に対しても、1日当たり、有効成分〔本発明の化

20 合物〕として約0.01ないし約30mg/kg体重、好ましくは約0.1ないし約20mg/kg体重を、更に好ましくは約1ないし約20mg/kg体重を1日1ないし数回に分けて経口投与すればよい。

25 本発明の化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、以下のものが挙げられる。

(1) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

(i) Classical NSAIDs

アルコフェナク、アセクロフェナク、スリンダク、トルメチン、エトドラク、

- フェノプロフェン、チアプロフェン酸、メクロフェナム酸、メロキシカム、テオキシカム、ロルノキシカム、ナブメトン、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、ピロキシカム、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、オキシモルフォンまたはその塩など。

(ii) シクロオキシゲナーゼ抑制薬 (COX-1 選択的阻害薬、COX-2 選択的阻害薬など)

- 15 サリチル酸誘導体 (例、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン)、MK-663、バルデコキシブ、SC-57666、チラコキシブ、S-2474、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェンなど。

(iii) COX阻害と5-リポキシゲナーゼ阻害を併せ持つ薬物

ML-3000、p54 (COX 阻害 & 5-リポキシゲナーゼ阻害) など。

- 20 (iv) Nitric oxide遊離型 NSAIDs

(2) 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)

(i) 金製剤

Auranofin など。

(ii) ペニシラミン

- 25 D-ペニシラミン

(iii) スルファサラジン

(iv) 抗マラリア薬

クロロキン など。



- (v) ピリミジン合成阻害薬  
レフルノマイドなど。
- (vi) プログラフ
- (3) 抗サイトカイン薬
- 5 (I) タンパク質製剤
  - (i) TNF阻害薬  
エタナーセプト、インフリキシマブ、D2E7、CDP-571、PASSTNF- $\alpha$ 、可溶性 TNF- $\alpha$  受容体、TNF- $\alpha$  結合蛋白、抗 TNF- $\alpha$  抗体など。
  - (ii) インターロイキン-1 阻害薬
- 10 アナキンラ(インターロイキン-1 受容体拮抗薬)、可溶性インターロイキン-1 受容体など。
  - (iii) インターロイキン-6 阻害薬  
MRA (抗インターロイキン-6 受容体抗体)、抗インターロイキン-6 抗体など。
  - (iv) インターロイキン-10 薬
- 15 インターロイキン-10 など。
  - (v) インターロイキン-12 阻害薬  
抗インターロイキン-12 抗体など。
  - (v) インターフェロン- $\alpha$  および- $\gamma$  阻害、および TNF- $\alpha$  阻害を併せ持つ薬物 (ポリクローナル抗体)
- 20 AGT-1
  - (II) 非タンパク質製剤
    - (i) MAPキナーゼ阻害薬  
PD-98059 など。
    - (ii) 遺伝子調節薬
- 25 SP-100030、NF- $\kappa$ , NF- $\kappa$ B, IKK-1, IKK-2, AP-1 などシグナル伝達に関係する分子の阻害薬など。
  - (iii) サイトカイン産生抑制薬  
T-614、SR-31747、ソナチモドなど。

- (iv) TNF- $\alpha$  変換酵素阻害薬
- (v) インターロイキン-1 $\beta$  変換酵素阻害薬  
HMR3480/VX-740 など。
- (vi) インターロイキン-6 拮抗薬  
5 SANT-7 など。
- (vii) インターロイキン-8 阻害薬  
IL-8 拮抗薬、CXCR1 & CXCR2 拮抗薬など。
- (viii) ケモカイン拮抗薬  
MCP-1 拮抗薬など。
- 10 (ix) インターロイキン-2 受容体拮抗薬  
デニロイキン、ディフチトックスなど。
- (x) Therapeutic vaccines  
TNF- $\alpha$  ワクチンなど。
- (xi) 遺伝子治療薬
- 15 インターロイキン-4, インターロイキン-10, 可溶性インターロイキン-1 受容体, 可溶性 TNF- $\alpha$  受容体など抗炎症作用を有する遺伝子の発現を亢進させることを目的とした遺伝子治療薬。
- (xii) アンチセンス化合物  
ISIS-104838 など。
- 20 (4) 免疫調節薬 (免疫抑制薬)
- (i) T細胞分化調節薬  
6, 7-ジメトキシ-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) キノリン-3-カルボン酸エチルエステル  
(特開平7-118266号公報)
- 25 (ii) その他  
メトトレキサート、シクロフォスファミド、MX-68、アチプリモド デイハイドロクロライド、BMS-188667、CKD-461、リメクソロン、シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロ

プリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど。

(5) ステロイド薬

- デキサメサゾン、ヘキサステロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

(6) c-Jun N末端キナーゼ (JNK) 阻害薬

- WO 00/35906、WO 00/35909、WO 00/35921、WO 00/64872またはWO 00/75118に記載の化合物など。

(7) アンジオテンシン変換酵素阻害薬

エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル、リシノプリル、シラザプリル、ペリンドプリルなど。

- 15 (8) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

カンデサルタン、シレキセチル (TCV-116)、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、エプロサルタンなど。

(9) 利尿薬

- 20 ヒドロクロロチアジド、スピロノラクトン、フロセミド、インダパミド、ベンドロフルアジド、シクロペンチアジドなど。

(10) 強心薬

ジゴキシン、ドブタミンなど。

(11)  $\beta$  受容体拮抗薬

カルベジロール、メトプロロール、アテノロールなど。

- 25 (12) Ca感受性増強薬

MCC-135など。

(13) Caチャネル拮抗薬

ニフェジピン、ジルチアゼム、ベラパミルなど。

(14) 抗血小板薬、抗凝固薬

ヘパリン、アスピリン、ワルファリンなど。

(15) HMG-CoA還元酵素阻害薬

アトロバスタチン、シンバスタチンなど。

5 (16) 避妊薬

(i) 性ホルモンまたはその誘導体

黄体ホルモンまたはその誘導体（プロゲステロン、 $17\alpha$ -ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ノルエチステロン、ノルエチステロンエナンタート、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、レボノルゲストレル、ノルゲストレル、二酢酸エチノジオール、デソゲストレル、ノルゲスチメート、ゲストデン、プロゲスチン、エトノゲストレル、ドロスピレノン、ジエノゲスト、トリメゲストン、ネストロン、酢酸クロマジノン、ミフェプリストン、酢酸ノメゲストロル、Org-30659、TX-525、EMM-310525）あるいは黄体ホルモンまたはその誘導体と卵胞ホルモンまたはその誘導体（エストラジオール、安息香酸エストラジオール、エストラジオールシピオネート、エストラジオールジプロピオナート、エストラジオールエナンタート、エストラジオールヘキサヒドロベンゾアート、エストラジオールフェニルプロピオナート、エストラジオールウンデカノアート、吉草酸エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、メストラノール）との合剤など  
10  
15  
20

(ii) 抗卵胞ホルモン薬

オルメロキシフェン、ミフェプリストン、Org-33628 など。

(iii) 殺精子薬

ウシエルセルなど。

25 (17) その他

(i) T細胞阻害薬

IR-501 (T細胞受容体ペプチド) など。

(ii) イノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) 阻害薬

マイコフェノレート モフェチル、VX-497 など。

(iii) 接着分子阻害薬

ISIS-2302、セレクチン阻害薬、ELAM-1、VCAM-1、ICAM-1 など。

(iv) サリドマイド

5 (v) カテプシン阻害薬

(vi) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP s) 阻害薬

BB-3644、CGS-27023A、Bay-12-9566、KB-R7785、L-758354、POL-641 など。

(vii) グルコース-6-リン酸脱水素酵素阻害薬

CBF-BS2 など。

10 (viii) Hydroortate 脱水素酵素 (DHODH) 阻害薬

(ix) ホスホジエステラーゼ IV (PDE IV) 阻害薬

CG-1088 など。

(x) ホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害薬

(xi) iNOS阻害薬

15 NOX-200 など。

(xii) Microtubule 刺激薬

パクリタキセルなど。

(xiii) Microtubule 阻害薬

リューマコンなど。

20 (xiv) MHCクラスII拮抗薬

ZD-2315 など。

(xv) Prostacyclin 作働薬

イロprostなど。

(xvi) CD4拮抗薬

25 4162W94、ケリキシマブなど。

(xvii) CD23拮抗薬

(xviii) LTβ4受容体拮抗薬

CGS-25019C など。

- (xix) 5-リボキシゲナーゼ阻害薬  
ジリユートンなど。
- (xx) コリンエステラーゼ阻害薬  
ガランタミンなど。
- 5 (xxi) チロシンキナーゼ阻害薬  
YT-146 など。
- (xxii) カレプシンB阻害薬  
(xxiii) Adenosine deaminase 阻害薬  
ペントスタチンなど。
- 10 (xxiv) 骨形成刺激薬  
(2R, 4S) - (-) - N - [4 - (ジエトキシホスホリルメチル) フェニ  
ル] - 1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ  
-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドまたはその塩 (特開平  
8-231659) など。
- 15 (xxv) ジペプチジルペプチダーゼ阻害薬  
TMC-2A など。
- (xxvi) TRK-530、TOK-8801  
(xxvii) コラーゲン作働薬  
AI-200 など。
- 20 (xxviii) Capsaicinクリーム  
(xxix) ヒアルロン酸誘導体  
シンビスク (hylan G-F 20)、オルソビスクなど。
- (xxx) 硫酸グルコサミン  
(xxxi) アミプリローゼ

25

上記以外の併用薬としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗生物質、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、抗潰瘍薬、不整脈治療薬、降圧利尿薬、抗凝血薬、精神安定薬、抗精神病薬、抗腫瘍薬、抗高脂血症薬、筋弛緩薬、抗てん

- かん薬、抗うつ薬、抗アレルギー薬、強心薬、不整脈治療薬、血管拡張薬、血管収縮薬、降圧利尿薬、糖尿病治療薬、麻薬拮抗薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、昇圧薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体などが挙げられる。具体的には、以下のものが挙げられる。

(1) 抗菌薬

①サルファ剤

- 10     スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

②キノリン系抗菌薬

- ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

③抗結核薬

- イソニアジド、エタンブトール（塩酸エタンブトール）、パラアミノサリチル酸（パラアミノサリチル酸カルシウム）、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

④抗抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

⑤抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ピタラビン、ガンシクロビルなど。

25     ⑥抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタピン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

⑦抗スピロヘータ薬

## ⑧抗生物質

- 塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベ  
カシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フ  
ラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、  
5   ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカ  
ルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セフ  
アレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフト  
アム、セフロキシム、セフトチアム、セフトチアムヘキセチル、セフロキシムア  
キセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフトジジム、セフピラミド  
10   、セフスロジン、セフメノキシム、セフボドキシムプロキセチル、セフピロム、  
セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール  
、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキ  
セフ、セファゾリン、セフトタキシム、セフトペラゾン、セフトゾキシム、モキ  
サラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの  
15   塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティ  
ックス (J. Antibiotics), 38, 877-885 (1985)〕、アゾール系化  
合物〔2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒド  
ロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロ  
ピル]-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル-  
20   3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン、フルコナゾール、イトラコナ  
ゾール等〕など。

## (2) 抗真菌薬

- ①ポリエチレン系抗生物質 (例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイ  
シン)  
25   ②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど  
③シトシン代謝拮抗薬 (例、フルシトシン)  
④イミダゾール誘導体 (例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾー  
ル、ビホナゾール、クロコナゾール)



⑤トリアゾール誘導体（例、フルコナゾール、イトラコナゾール）

⑥チオカルバミン酸誘導体（例、トリナフトール）など。

### （３）抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニ  
5 ーネ、硫酸キニーネなど。

### （４）鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデ  
イン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩  
酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロ  
10 ペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレプタ  
リン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン  
、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒペンズ酸チペピジン、クエン酸ペ  
ントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、  
塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキシソール、アセチルシステイン、塩酸エチル  
15 システイン、カルボシステインなど。

### （５）鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール  
、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミ  
ラルナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラ  
20 ム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラル、  
トリクロホスナトリウムなど。

### （６）麻酔薬

#### （６－１）局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカ  
25 イン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシプロカイン、アミノ  
安息香酸エチル、オキセサゼイン）など。

#### （６－２）全身麻酔薬

①吸入麻酔薬（例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフル

ラン)、

②静脈麻酔薬 (例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール) など。

#### (7) 抗潰瘍薬

- 5 塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テブレノン、プロスタグランジンなど。

#### (8) 不整脈治療薬

- 10 ①ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、リドカイン、メキシレチン、フェニトイン)、  
②β 遮断薬 (例、プロプラノロール、アルプレノロール、塩酸プフェトロール、オクスプレノロール、アテノロール、アセブトロール、メトプロロール、ピソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、塩酸アロチノロール)、  
15 ③カリウムチャンネル遮断薬 (例、アミオダロン)、  
④カルシウムチャンネル遮断薬 (例、ベラパミル、ジルチアゼム) など。

#### (9) 降圧利尿薬

- ヘキサメトニウムブロミド、塩酸クロニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、フロセミド、エタクリン酸、ブメタニド、メフルシド、アゾセ  
20 ミド、スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン、アミロリド、アセタゾラミド、D-マンニトール、イソソルウビド、アミノフィリンなど。

#### (10) 抗凝血薬

- ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテイン C、組織因子経  
路阻害剤、アンチトロンビン III、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリ  
25 ウム、アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウム、オザクレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモール、チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

## (1 1) 精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

## 5 (1 2) 抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、ゾテピンなど。

## 10 (1 3) 抗腫瘍薬

6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル) フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リユープロレリン、酢酸ブセレリンなど。

## 25 (1 4) 抗高脂血症薬

クロフィブラート、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレイティン (Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796 (1990)], プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール、ベザフィブラート、

クリノフィブラート、ニコモール、コレスチラミン、デキストラン硫酸ナトリウムなど。

(15) 筋弛緩薬

プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど。

(16) 抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

(17) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

15 (18) 抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダストなど。

(19) 強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、アミノフィリン、ベシナリン、アムリノン、ピモベンダン、ユピデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど。

25 (20) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

## 【0107】

## (21) 血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミンなど。

## (22) 降圧利尿薬

- 5   ヘキサメトニウムブロミド、ペントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、クロニジン、ジルチアゼム、ニフェジピンなど。

## (23) 糖尿病治療薬

- トルブタミド、クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、トラザミド、アカルボース、エパルレスタット、トログリタゾン、グルカゴン、  
10   グリミジン、グリプジド、フェンフォルミン、プフォルミン、メトフォルミンなど。

## (24) 麻薬拮抗薬

レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

## (25) 脂溶性ビタミン薬

- 15   ①ビタミンA類：ビタミンA<sub>1</sub>、ビタミンA<sub>2</sub>およびパルミチン酸レチノール  
②ビタミンD類：ビタミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>およびD<sub>5</sub>  
③ビタミンE類： $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸dl- $\alpha$ -トコフェロール  
④ビタミンK類：ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>およびK<sub>4</sub>  
20   ⑤葉酸（ビタミンM）など。

## (26) ビタミン誘導体

- ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD<sub>3</sub>誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール  
25   等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体など。

## (27) 抗喘息薬

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、

臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プラニルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、プロピオン酸ベクロメタゾンなど。

(28) 頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサートなど。

10 (29) アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

(30) アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど。

(31) 昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど。

(32) その他

20 ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセログリン、プロスタグランジン類など。

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

(1) 本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与  
25 量を軽減することができる、

(2) 患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

(3) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療

期間を長く設定することができる、

(4) 本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(5) 本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、滑膜切除術後、Prosorba column を用いた治療後、単核細胞治療法を用いた後などに、併用剤を用いることもできる。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的又は非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与すること

ができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリ



ビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

- 等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、
- 5    グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

- 防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、
- 10    ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

- 本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、
- 15    投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

- 20    本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

- 本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10
- 25    ないし90重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法によ

り製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）  
80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレ  
ングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキ  
シプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビ  
ン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マク  
ロゴール等）、可溶剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸及  
びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（例、  
塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、  
pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香  
酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール  
等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレン  
グリコール、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）など  
と共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植  
物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油  
性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併  
用薬物を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デ  
ンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキ  
シメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース  
など）又は滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリ  
コール 6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマ  
スキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングす  
ることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、  
例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシ  
メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリ  
コール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレー  
ト、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロ

ースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

- 5 例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を油性又は水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、ある
- 10 いは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

- 15 徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

- 20 併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

- 以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。
- 25

#### 〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。また安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%が好ましい。

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ペンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加により2～12、好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩又は／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅

菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

## 〔2〕徐放性製剤又は速放性製剤およびその調製

- 5 本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、

10 オイドラギットNE-30D（メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロイント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

- 25 膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例

例えばカーボマー (Carbomer) 934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル (polycarbophil)、カルシウムポリカーボフィル (calcium polycarbophil) (前記はいずれもBFグツドリッチ社製)、ハイビスワコー103、104、105、304 (いずれも和光純薬 (株) 製) などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w) である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w) 以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w) である。ここで上記% (w/w) は被膜剤液から溶媒 (例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等) を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核 (以下、単に核と称することがある) の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒又は細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,

000  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約500ないし約1,400  $\mu\text{m}$ である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

- 5     核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

- 10    結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスボビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸など
- 15    の酸が用いられる。
- 20

- 核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量づつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法
- 25    や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100  $\mu\text{m}$ ないし約1,500  $\mu\text{m}$ であるものが好ましい。

- 核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基又はカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。
- 10 防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

## II. 核の被膜剤による被覆

- 前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解又は分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。
- 15

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

- 被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマー又は親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。
- 20

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w) である。

- 被膜剤液の溶媒としては水又は有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピル
- 25



アルコール、*n*-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アピセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種又は二種以上を組み合わせで使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約3

0～約97w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

- 速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する
- 5。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジゾル）、クロスポビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスターチ（松谷化学（株））、カルボキシメチルスターチナトリウム（木村
- 10 産業製、エキスプロタブ）、部分 $\alpha$ 化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種又は二種以上を組み合わせ使用できる。
- 崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適
- 15 宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30w/w%、好ましくは約0.5～約15w/w%である。

- 速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。
- このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビ
- 20 アゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、アエロジル（日本アエロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン
- 25 系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、橋味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸

着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

- 5 速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、パーティクルグラニュレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。
- 10

- このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。
- 15

### 〔3〕舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤およびその調製

- 舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。
- 20

- 舌下錠、バツカル又は口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために  $\beta$ -シクロデキストリン又は  $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。
- 25

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシ

- ウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラク  
トース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが  
5 好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリ  
ビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウム  
などの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロー  
スなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、  
アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セル  
10 ロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキ  
シメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチ  
ルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）  
、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビ  
ニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げ  
15 られ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、  
ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレン  
グリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好まし  
い。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭  
酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、  
20 特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

舌下錠、バッカル又は口腔内速崩壊錠は、本発明の化合物または併用薬物と賦  
形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さら  
に、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安  
定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同  
25 時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、  
バッカル錠又は口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の  
過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿润さ  
せ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、  
5 酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなど  
10 の塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明  
15 の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、  
20 マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ（psyllium）種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類  
25 ；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン－アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、

塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロシキプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

- 5     マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形化の前に、溶液又は懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液又は懸濁液中に維持する助けをすること  
10     ができる。

- 保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラールド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD  
15     &C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な  
20     食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

- 製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1  
25     分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩

壊剤が好ましい。

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリン又は $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

本発明の併用剤の投与量は、化合物(I)の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、セプシスの患者(成人、体重約60kg)一人あたり、通常、本発明の化合物および併用薬物として、それぞれ1日約0.01～約1000mg/kg、好ましくは約0.01～約100mg/kg、より好ましくは約0.1～約100mg/kg、とりわけ約0.1～約50mg/kgを、なかでも約1.5～約30mg/kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要がある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg、好ましくは約0.01～500mg、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

- 本発明の医薬を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。
- 10 好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001～200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約0.005～100mg/kgを1日量として経口投与する。

15 発明を実施するための最良の形態

本発明は、更に以下の参考例および実施例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 以下の参考例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。「%」は特記しない限り重量パーセントを示す。但し、収率は mol/mol%を示す。
- 20

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

- s: シングレット (singlet)  
d: ダブルレット (doublet)  
t: トリプレット (triplet)  
25 q: カルテット (quartet)  
dd: ダブルダブルレット (double doublet)  
ddd: ダブルダブルダブルレット (double double doublet)  
dt: ダブルトリプレット (double triplet)



br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

$\text{CDCl}_3$  : 重クロロホルム

5  $^1\text{H-NMR}$  : プロトン核磁気共鳴

Me : メチル

### 実施例

#### 参考例 A 1

10 1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン (33.2 mL) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (148 mL) を滴下した。滴下終了後 10 分間同温度でかき混ぜ、続いて  $\beta$ -ピコリン (20 g) を滴下した。温度を  $-10 \sim 0^\circ\text{C}$  に上昇させ、20 分間かき混ぜた後、p-アニス酸エチル (19.4 g) の無水テトラヒドロフラン (40 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後室温で 1 時間かき混ぜ、水 (100 mL) を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 20.8 g (収率 85 %) を得た。

20 融点  $71-72^\circ\text{C}$ 。

#### 参考例 A 2

上記参考例 A 1 に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに、安息香酸エチル、3,4-ジメトキシ安息香酸エチル、3,4,5-トリメトキシ安息香酸エチル、4-(メトキシメトキシ)安息香酸エチル、4-フルオロ安息香酸エチル、4-エチル安息香酸エチル、3,4-メチレンジオキシ安息香酸エチル、5-インダニルカルボン酸メチル、5, 6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトエ酸メチル、1,4-ベンゾジオキサン-6-カルボン酸メチル、2-ナフトエ酸メチルをそれぞれ用いて、下記の参考例 A 化合物 2-1 ~ 2-11 を合成した。

参考例A化合物2-1: 1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 44.5-45.5℃。

参考例A化合物2-2: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 114-115℃。

5 参考例A化合物2-3: 2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン 融点 104-105℃。

参考例A化合物2-4: 1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 43-44℃。

10 参考例A化合物2-5: 1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 油状物。

参考例A化合物2-6: 1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 80-81℃。

参考例A化合物2-7: 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 98-99℃。

15 参考例A化合物2-8: 1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 55-56℃。

参考例A化合物2-9: 2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン 融点 65-66℃。

20 参考例A化合物2-10: 1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 89-90℃。

参考例A化合物2-11: 1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン 融点 69-70℃。

### 参考例A 3

25 上記参考例A 2に準じ、 $\beta$ -ピコリンの代わりに $\alpha$ -ピコリン、 $\gamma$ -ピコリン、3,5-ルチジンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物3-1~3-3を合成した。

参考例A化合物3-1: 1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン 融点 59-60℃。

参考例A化合物3-2: 1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン 融

点 77-78℃。

参考例A化合物 3-3 : 1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン 融点 109-110℃。

参考例 A 4

1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

- 5 ジイソプロピルアミン(33.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(148 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて  $\gamma$ -ピコリン(20 g)を滴下した。温度を-10~0℃に上昇させ、20分間かき混ぜた後、p-アニス酸エチル(19.4 g)の無水テトラヒドロフラン(40 mL)溶液を滴下した。滴下終了
- 10 後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 16.2 g (収率 66 %)を得た。

融点 103-104℃。

15 参考例 A 5

2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン

- ジイソプロピルアミン(20.2 mL)の無水テトラヒドロフラン(180 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(90 mL)を滴下した。滴下終了後10分間同温度でかき混ぜ、続いて 3, 5-エルチジン(1
- 20 4 g)を滴下した。温度を-10~0℃に上昇させ、20分間かき混ぜた後、安息香酸エチル(9.8 g)の無水テトラヒドロフラン(20 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で1時間かき混ぜ、水(100 mL)を加えた。有機溶媒を減圧で留去し油状の生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 10 g
- 25 (収率 70 %)を得た。

融点 53-54℃。

参考例 A 6

2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン(6.9 g)を酢酸(36 mL)に溶かし、臭素(1.7 mL)を加えて80℃で3時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶をエタノール-エチルエーテルから再結晶して表題化合物10 g(収率 89 %)を得た。

5 融点 188-195℃。

#### 参考例A 7

上記参考例A 6に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン、1-(4-メトキシメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン、1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン、1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(5-インドアニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン、1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物7-1~7-17を合成した。

参考例A化合物7-1: 2-ブロモ-1-フェニル-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 208-215℃。

参考例A化合物7-2: 2-ブロモ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 191-193℃。

25 参考例A化合物7-3: 2-ブロモ-2-(3-ピリジル)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩 融点 184-186℃。

参考例A化合物7-4: 2-ブロモ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物7-5:2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 189-191℃。

参考例A化合物7-6:2-ブロモ-1-フェニル-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 180-181℃。

- 5 参考例A化合物7-7:2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 170-171℃。

参考例A化合物7-8:2-ブロモ-1-フェニル-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 230-232℃。

- 10 参考例A化合物7-9:2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 207-209℃。

参考例A化合物7-10:2-ブロモ-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩 融点 189-193℃。

参考例A化合物7-11:2-ブロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 145-146℃。

- 15 参考例A化合物7-12:2-ブロモ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 174-175℃。

参考例A化合物7-13:2-ブロモ-1-(5-インダニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 177-178℃。

- 20 参考例A化合物7-14:2-ブロモ-2-(3-ピリジル)-1-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル)エタノン臭化水素酸塩 融点 160-162℃。

参考例A化合物7-15:1-(1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-2-ブロモ-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 油状物。

参考例A化合物7-16:2-ブロモ-1-(2-ナフチル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 197-199℃。

- 25 参考例A化合物7-17:2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(2-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 融点 170-171℃。

参考例A 8

[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

チオウレア (0.52 g) のアセトニトリル (40 mL) 懸濁液に、2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩 (2.5 g) を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン (0.95 mL) をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で 3 時間かき混ぜ、放冷後、析出結晶を濾取した。結晶を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、エタノール、エチルエーテルの順で洗い、乾燥した。得られた粗結晶をテトラヒドロフランから再結晶して表題化合物 1.5 g (収率 90 %) を得た。

融点 265-266°C。

#### 参考例 A 9

10 N-メチル[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

N-メチルチオウレア (0.24 g) のアセトニトリル (18 mL) 懸濁液に、2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩 (1.0 g) を加え、かき混ぜながらトリエチルアミン (0.4 mL) をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で 3 時間かき混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留した粗結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物 0.65 g (収率 85 %) を得た。

融点 158-159°C。

#### 参考例 A 10

20 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

出発化合物に[(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用い、後述の参考例 A 23-128 と同様の方法にて表題化合物を得た。収率 82 %。

25 融点 208-210 °C。

#### 参考例 A 11

2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール

- 1-ピペラジンカルボチオアミド (0.39 g) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、2-プロモ-1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル) エタノン臭化水素酸塩 (1.0 g) を懸濁し、かき混ぜながらトリエチルアミン (0.4 mL) をゆっくり滴下した。滴下終了後、還流温度で 3 時間かき混ぜ、溶媒を留去した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをピリジン (2 mL) に溶かし、氷冷して塩化アセチル (0.3 mL) を加え、室温で 1 時間放置した。反応液を氷水中にあげ、生成体を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール=9:1) で精製して表題化合物 0.30 g (収率 28 %)
- 10 ) を得た。

油状物。

#### 参考例 A 12

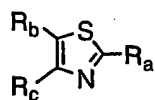
[4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン塩酸塩

- 15 [4-(4-メトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (200 mg) を 1% 塩酸メタノール (3.2 mL) に溶解し、溶媒を留去した。得られた粗結晶をメタノール-酢酸エチルから再結晶して表題化合物 180 mg (収率 80 %) を得た。

融点 145-150°C。

- 20 参考例 A 8 ~ 12 で得られた化合物の化学構造式を以下の表 1 に示す。

[表 1]



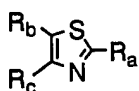
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	付加物
8	$-NH_2$			
9	$-NHMe$			
10	$-NHCOMe$			
11	$-N \text{ (piperidine ring) } N-COMe$			
12	$-NH_2$			HCl

### 参考例A 13

以下の表2～表7に記載の参考例A化合物13-1～13-102を、参考例  
 5 A8～12、特開昭61-10580号公報及びUSP 4,612,321に  
 記載の方法に準じて合成した。

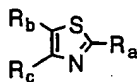


〔表 2〕



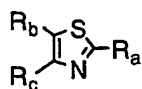
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
13-1	-NHMe			168-169
13-2	-NH <sub>2</sub>			253-254
13-3	-NH <sub>2</sub>			240-241
13-4	-NH <sub>2</sub>			168-169
13-5	-NHMe			157-158
13-6	-NHMe			205-206
13-7	-NH <sub>2</sub>			266-268
13-8	-NHCOCH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> Me			201-202
13-9	-NHCOCH <sub>2</sub> COOMe			185-186
13-10	-NH <sub>2</sub>			236-237
13-11	-NHMe			215-216
13-12	-NHMe			214-215
13-13	-NH <sub>2</sub>			217-218
13-14	-NH <sub>2</sub>			282-284
13-15	-NH <sub>2</sub>			248-250
13-16	-NHMe			177-178
13-17	-N			130-131
13-18	-N			134-135

〔表 3〕



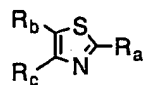
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
13-19	-CH <sub>2</sub> Me			84-84.5
13-20	-CH <sub>2</sub> Me			59-60
13-21	-CH <sub>2</sub> Me			174-175
13-22	-Me			113-114
13-23	-CH <sub>2</sub> Me			83-84
13-24				135-136
13-25				104-105
13-26				96-98
13-27				195-196
13-28				211-213
13-29				280-282
13-30				100-101
13-31				92-93
13-32				111-112
13-33				264-265
13-34				245-246
13-35				247-248

[表 4]



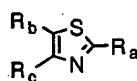
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
13-36	-Me		HOOC-CH=CH-	208-209
13-37	-CH=CHCOOH			255-256
13-38	-C(=C(Me)COOH)			225-226
13-39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH			143-144
13-40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH			163-164
13-41	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH			134-135
13-42	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOH			112-113
13-43	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH			51-52
13-44	-NHCH <sub>2</sub> Me			154-155
13-45	-NHMe			187-188
13-46	-NHMe		MeCH <sub>2</sub> -	124-125
13-47	-NHMe			191-192
13-48	-N(CH <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>			油状物
13-49	-NMe <sub>2</sub>			油状物
13-50	-CH <sub>2</sub> Me			油状物
13-51	-CH <sub>2</sub> Me			油状物
13-52	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me			油状物
13-53	-CH <sub>2</sub> Me			油状物

〔表5〕



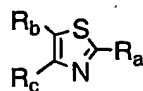
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
13-54				104-105
13-55	-CH <sub>2</sub> COOH			油状物
13-56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOMe			油状物
13-57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOH			油状物
13-58	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOH			油状物
13-59	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH			油状物
13-60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> OH			油状物
13-61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			油状物
13-62	-CHMe <sub>2</sub>			油状物
13-63	-NMe <sub>2</sub>			76-77
13-64	-N(CH <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>			97-98
13-65	-NHMe			234-235
13-66	-NMe <sub>2</sub>			144-145
13-67	-NHMe			146-147
13-68	-NHMe			153-154
13-69	-NHMe			205-206
13-70	-NHMe			224-225
13-71	-NHMe			206-207

〔表6〕



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
13-72	-NHMe				191-192
13-73	-NHMe				168-169
13-74	-NHMe				172-173
13-75	-NHC H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		MeO-		126-127
13-76			MeO-		222-223
13-77			MeO-		132-133
13-78			MeO-		90-91
13-79			MeO-		148-149
13-80			MeO-		180-181
13-81			F-		240-241
13-82					258-259
13-83	-NMe <sub>2</sub>				85-86
13-84	-N(CH <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub>				56-57
13-85	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>		MeO-		油状物
13-86	-CH <sub>2</sub> NHMe		MeO-		油状物
13-87	-NHCOMe		MeO-	HCl	214-217
13-88	-NHCOMe		MeO-		228-231
13-89	-NHCOMe		MeO-	HCl	275-278
13-90	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			HCl	248-251

〔表 7〕



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
13-91	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			196-199
13-92	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			213-216
13-93	-NH <sub>2</sub>			212-215
13-94	-NHCOMe			230-233
13-95	-NH <sub>2</sub>			186-189
13-96	-NHCOMe			230-234
13-97	-NHCO-			275-278
13-98	-NHCOMe			287-292
13-99	-NMeCOMe			169-172
13-100	-NHCOMe			222-224
13-101	-NHCOMe			175-178
13-102	-N=CHNMe <sub>2</sub>			118-120

## 参考例 A 1 4

## 5 N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

プロピレンイミン(12.3 mL)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液に加えた。この混合物に 0°C で 4-クロロベンゾイルクロリド(25 g)を滴下した。滴下終了後、更に 30 分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 24.9 g(収率 89 %)を得た。

10 。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.15 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 2.51-2.66 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m).

#### 参考例A 15

参考例A 14に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-クロロベンゾイルクロリド、2-クロロベンゾイルクロリド、2-メチルベンゾイルクロリド、3-メチルベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、2-メトキシベンゾイルクロリド、3-メトキシベンゾイルクロリド、4-エチルベンゾイルクロリド、4-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-プロピルベンゾイルクロリド、4-ブチルベンゾイルクロリド、4-ヘキシルベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、3,4-ジメトキシベンゾイルクロリド、3,4-ジメチルベンゾイルクロリド、3,5-ジメチルベンゾイルクロリド、3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド、2-ナフトイルクロリド、4-フルオロベンゾイルクロリド、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物15-1~15-22を合成した。

参考例A化合物15-1 : N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 5.1$  Hz), 2.17 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.53-2.68 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.7$  Hz), 7.53 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.2, 1.5$  Hz), 7.90 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.5$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J = 2.2, 1.5$  Hz)

参考例A化合物15-2 : N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, d,  $J = 5.1$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.53 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.56-2.68 (1H, m), 7.28-7.48 (3H, m), 7.75-7.81 (1H, m).

参考例A化合物15-3 : N-(2-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.08 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.43-2.57 (5H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz).

参考例A化合物 15-4 : N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

5 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.41 (3H, s), 2.51-2.66 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m).

参考例A化合物 15-5 : N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 2.42 (3H, s), 2.50-2.62 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

参考例A化合物 15-6 : N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.10 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.50 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.53-2.65 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.81-7.88 (1H, m).

参考例A化合物 15-7 : N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 5.9$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J = 2.9$  Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, ddd,  $J = 8.4, 2.6, 1.1$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 8.4, 7.3$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 2.6, 1.5$  Hz), 7.63 (1H, ddd,  $J = 7.3, 1.5, 1.1$  Hz).

参考例A化合物 15-8 : N-(4-エチルベンゾイル)プロピレンイミン

25 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.39 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.13 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz).



参考例A化合物 15-9 : N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン  
油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.1  
3 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.64 (2H, m), 2.90-3.05 (1H, m), 7.31 (2H, d,  
5 J= 8.2 Hz), 7.96 (2H, d, J= 8.2 Hz).

参考例A化合物 15-10 : N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレン  
イミン

プロピレンイミン(11 mL, 0.14 mol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を 2N-  
水酸化ナトリウム水溶液(70 mL)に加えた。この混合物に 0℃で 4-(1,1-ジメチル  
10 エチル)ベンゾイルクロリド(25 g, 0.13 mol)を滴下した。滴下終了後、更に 30  
分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去  
し、表題化合物 27 g(0.13 mol, 収率 99 %)を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.35 (9H, s), 1.41 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J=  
15 2.9 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 7.47 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.96 (2H, d, J= 8.8  
Hz).

参考例A化合物 15-11 : N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.96 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 1.5  
20 7-1.75 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.50-2.59 (2H, m), 2.65 (2H, t,  
J= 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例A化合物 15-12 : N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.26-1.47 (5H, m), 1.54-1.73  
25 (2H, m), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.51-2.62 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.  
7 Hz), 7.26 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例A化合物 15-13 : N-(4-ヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.89 (3H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.24–1.38 (6H, m), 1.39 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 1.56–1.68 (2H, m), 2.12 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.51–2.61 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

5 参考例A化合物 15 – 14 : N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.16 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.53–2.68 (2H, m), 7.29 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz).

10 参考例A化合物 15 – 15 : N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.19 (1H, d,  $J = 3.7$  Hz), 2.54–2.70 (2H, m), 7.73 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

15 参考例A化合物 15 – 16 : N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.51–2.63 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.92 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.2$  Hz).

20 参考例A化合物 15 – 17 : N-(3,4-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J = 5.5$  Hz), 2.12 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.32 (6H, s), 2.49–2.61 (2H, m), 7.21 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

25 参考例A化合物 15 – 18 : N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン

3,5-ジメチル安息香酸 (25 g, 0.17 mol) とジメチルホルムアミド (0.1 mL) を  $0^\circ\text{C}$  で塩化チオニル (50 mL) に加えた。混合物を 2 時間加熱還流させた。過剰の塩化チオニルを減圧下で留去し、残さにトルエン (50 mL) を加えた。トルエンを減圧

下で留去し、油状の 3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを得た。プロピレンイミン (14 mL, 0.18 mol) のテトラヒドロフラン (160 mL) 溶液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液 (180 mL) に加えた。この混合物に 0℃で 3,5-ジメチルベンゾイルクロリドを滴下した。滴下終了後、更に 30 分撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 31 g (0.16 mol, 収率 99%) を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.13 (1H, d, J = 3.7 Hz), 2.37 (6H, s), 2.47-2.62 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.64 (2H, s).

10 参考例A化合物 15-19 : N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.11 (1H, d, J = 3.1 Hz), 2.48-2.64 (2H, m), 6.05 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz).

参考例A化合物 15-20 : N-(2-ナフトイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.22 (1H, d, J = 3.3 Hz), 2.57-2.84 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 8.59 (1H, s).

参考例A化合物 15-21 : N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (3H, d, J = 5.2 Hz), 2.14-2.15 (1H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m).

25 参考例A化合物 15-22 : N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40 (3H, d, J = 5.1 Hz), 1.54-1.68 (2H, m), 1.73-2.06

(6H, m), 2.11 (1H, d,  $J = 3.3$  Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.79-4.90 (1H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz).

#### 参考例 A 1 6

##### 5 1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15 mL)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を $-50^{\circ}\text{C}$ に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて  $\gamma$ -ピコリン (20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を $-30^{\circ}\text{C}$ で滴下した。1 時間かき混ぜた後、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミン(20 g)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を $-10^{\circ}\text{C}$ で滴下した。滴下終了後室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1)で精製して表題化合物 16 g(収率 71 %)を得た。

##### 15 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.28 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 7.28-7.39 (1H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 8.56 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz).

#### 参考例 A 1 7

参考例 A 1 6 に準じ、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-エチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-[4-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-ブチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-ヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)プロ

ピレンイミン、N-(3,4-ジメトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-ナフトイル)プロピレンイミン、N-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾイル)プロ  
 5 ピレンイミン

をそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物17-1~17-21を合成した。

参考例A化合物17-1 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 79-80℃。

参考例A化合物17-2 : 1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

10 融点 93-94℃。

参考例A化合物17-3 : 1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.48 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J=6.2$  Hz),

7.24-7.47 (3H, m), 7.73 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.56 (2H, d,  $J=6.2$  Hz)。

15 参考例A化合物17-4 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 115-116℃。

参考例A化合物17-5 : 1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 110-111℃。

参考例A化合物17-6 : 1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

20 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.92 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.95-7.07 (2H, m), 7.17 (

2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7.50 (1H, ddd,  $J=8.4, 7.3, 1.8$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=$

7.7, 1.8 Hz), 8.53 (2H, d,  $J=5.9$  Hz)。

参考例A化合物17-7 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

25 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.14 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.$

6, 1.1 Hz), 7.20 (2H, d,  $J=6.2$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J=8.1, 7.7$  Hz), 7.5

1 (1H, dd,  $J=2.6, 1.5$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J=7.7, 1.5, 1.1$  Hz), 8.57 (2

H, d, J= 6.2 Hz).

参考例A化合物 17-8 : 1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 87-89℃。

参考例A化合物 17-9 : 1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エ

5 タノン

融点 86-88℃。

参考例A化合物 17-10 : 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジ  
ル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶  
10 液を-50℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69 mL, 0.11 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて  $\gamma$ -ピコリン (9.3 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。1 時間かき混ぜた後、N-[4-(1,1-ジメチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン(22 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。滴下終  
15 了後徐々に室温まで昇温し、2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:1)で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 11 g(収率 43 %)を得た。

融点 75-76℃。

20 参考例A化合物 17-11 : 1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 71-72℃。

参考例A化合物 17-12 : 1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 41-43℃。

参考例A化合物 17-13 : 1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

25 融点 57-58℃。

参考例A化合物 17-14 : 2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン

融点 65-66℃。

参考例A化合物 17-15 : 2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)  
エタノン

融点 94-95℃。

参考例A化合物 17-16 : 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタ  
5 ノン

融点 110-111℃。

参考例A化合物 17-17 : 1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタ  
ン

融点 81-83℃。

10 参考例A化合物 17-18

1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(15 mL, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)  
溶液を-50℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(69  
mL, 0.11 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて  $\gamma$ -ピコリン (15  
9.3 g, 0.10 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。1  
時間かき混ぜた後、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン(19 g, 0.10  
mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。滴下終了後徐々  
に室温まで昇温し、2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エ  
チルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをジイソプロピ  
20 ルエーテル-ヘキサンから結晶化して表題化合物 13 g(収率 58 %)を得た。

融点 90-91℃。

参考例A化合物 17-19 : 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)  
エタノン

融点 126-127℃。

25 参考例A化合物 17-20 : 1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 114-115℃。

参考例A化合物 17-21 : 1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-  
2-(4-ピリジル)エタノン

融点 87-89℃。

参考例A 18

参考例A 17に準じ、 $\gamma$ -ピコリンの代わりに  $\beta$ -ピコリンを用いて、下記の参考例A化合物18-1~18-9を合成した。

- 5 参考例A化合物18-1 : 1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.28 (2H, s), 7.18-7.49 (5H, m), 7.59-7.67 (1H, m), 8.47-8.56 (2H, m).

- 参考例A化合物18-2 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
10 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.29 (2H, s), 7.25-7.34 (1H, m), 7.44 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.90 (1H, dt,  $J=7.7, 1.5$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=1.8, 1.5$  Hz), 8.49-8.57 (2H, m).

- 参考例A化合物18-3 : 1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.27 (2H, s), 7.24-7.31 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.46-8.53 (2H, m).

- 参考例A化合物18-4 : 1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
油状物。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.18-7.47 (5H, m), 7.73 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.47-8.56 (2H, m).

参考例A化合物18-5 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.43 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.17-7.36 (1H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 8.50-8.56 (2H, m).

- 25 参考例A化合物18-6 : 1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
融点 72-74℃。

参考例A化合物18-7 : 1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
油状物。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.86 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.14 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.6, 1.8$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J = 7.3, 4.8$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 8.1, 7.7$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J = 2.6, 1.8$  Hz), 7.58–7.65 (2H, m), 8.50–8.55 (2H, m).

参考例A化合物 18-8 : 1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタノン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (9H, s), 4.28 (2H, s), 7.22–7.31 (1H, m), 7.50 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.56–7.65 (1H, m), 7.96 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.48–8.55 (2H, m).

10 参考例A化合物 18-9 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.38 (6H, s), 4.27 (2H, s), 7.24–7.30 (2H, m), 7.58–7.63 (3H, m), 8.50–8.52 (2H, m).

参考例A 19

15 参考例A 1に準じ、p-アニス酸エチルの代わりに 4-ジメチルアミノ安息香酸エチルを用いて、下記の参考例A化合物 19を合成した。

参考例A化合物 19 : 1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン  
融点 189–192°C。

参考例A 20

20 1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン (29 mL) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を-78 °Cに冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (140 mL) を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて  $\gamma$ -ピコリン (21 g) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を加えた。反応混合物を-10°Cで 30 分間かき混ぜた。反応溶液を-78°Cに冷却し N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン (36 g) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残さをジイソプロピルエーテルから再結晶す

ることにより表題化合物 28 g(収率 66 %)を得た。

融点 90-91 °C。

#### 参考例A 2 1

4-(メチルチオ)チオベンズアミド

- 5     4-メチルチオベンゾニトリル (12 g) を 4N 塩化水素の酢酸エチル溶液 (130 mL) に溶かした。この溶液にジチオリン酸 0,0-ジエチル (15 mL) を加え、混合物を室温で 22 時間かき混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。不溶物を濾過した後、濾液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残さを酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 10 g (収率 67  
10     %) を得た。

融点 176-178 °C。

#### 参考例A 2 2

- 参考例A 6に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-  
15     2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン、1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-  
2-(3-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン  
20     、1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)  
25     エタノン、1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-ヘキシルフェニル)-2-

(4-ピリジル)エタノン、2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エタノン、2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物22-1~22-33を合成した。

- 10 参考例A化合物22-1:2-プロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 88-90℃。

参考例A化合物22-2:2-プロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 15 融点 164-166℃

参考例A化合物22-3:2-プロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物22-4:2-プロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 20

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物22-5:2-プロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 25 参考例A化合物22-6:2-プロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 96-98℃。

参考例A化合物22-7:2-プロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エ

## タノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 2 2 - 8 : 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

5 融点 190-194℃。

参考例A化合物 2 2 - 9 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 195-197℃。

参考例A化合物 2 2 - 1 0 : 2-ブロモ-1-(2-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

10 融点 157-159℃。

参考例A化合物 2 2 - 1 1 : 2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 178-181℃。

参考例A化合物 2 2 - 1 2 : 2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

15 融点 189-193℃。

参考例A化合物 2 2 - 1 3 : 2-ブロモ-1-(2-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 183-186℃。

参考例A化合物 2 2 - 1 4 : 2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

20 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 2 2 - 1 5 : 2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 2 2 - 1 6 : 2-ブロモ-1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

25 融点 111-113℃。

参考例A化合物 2 2 - 1 6 : 2-ブロモ-1-(2-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 111-113℃。

融点 168-171℃。

参考例A化合物 2 2 - 1 7 : 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)  
エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 5 参考例A化合物 2 2 - 1 8 : 2-ブロモ-1-(4-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エ  
タノン臭化水素酸塩

融点 170-173℃。

参考例A化合物 2 2 - 1 9 : 2-ブロモ-1-[4-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-  
ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 10 融点 185-188℃。

参考例A化合物 2 2 - 2 0 : 2-ブロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-  
(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン(10 g, 39 mmol)  
を酢酸(40 mL)に溶かし、臭素(2.0 mL, 39 mmol)を加えて 80℃で 3 時間かき混ぜ  
15 た。反応液を氷水で冷却し、析出した粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで  
洗浄し表題化合物 9.6 g(収率 81%)を得た。

融点 209-212℃。

参考例A化合物 2 2 - 2 1 : 2-ブロモ-1-(4-プロピルフェニル)-2-(4-ピリジル)  
エタノン臭化水素酸塩

- 20 融点 167-170℃。

参考例A化合物 2 2 - 2 2 : 2-ブロモ-1-(4-ブチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エ  
タノン臭化水素酸塩

融点 158-161℃。

参考例A化合物 2 2 - 2 3 : 2-ブロモ-1-(4-ヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)  
25 エタノン臭化水素酸塩

融点 153-155℃。

参考例A化合物 2 2 - 2 4 : 2-ブロモ-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメト  
キシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 2 2 - 2 5 : 2-ブロモ-2-(4-ピリジル)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 190-194℃。

- 5 参考例A化合物 2 2 - 2 6 : 2-ブロモ-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン二臭化水素酸塩

融点 163-167℃。

参考例A化合物 2 2 - 2 7 : 2-ブロモ-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 10 融点 174-175℃。

参考例A化合物 2 2 - 2 8 : 2-ブロモ-1-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 196-199℃。

- 15 参考例A化合物 2 2 - 2 9 : 2-ブロモ-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン(7.0 g, 31 mmol)を酢酸(35 mL)に溶かし、臭素(1.6 mL, 31 mmol)を加えて 80℃で 3 時間かき混ぜた。残さに酢酸エチルを加え、析出してくる粗結晶を濾取した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し表題化合物 16 g(収率 96%)を得た。

- 20 融点 216-219℃。

参考例A化合物 2 2 - 3 0 : 2-ブロモ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 211-214℃。

- 25 参考例A化合物 2 2 - 3 1 : 2-ブロモ-1-(2-ナフチル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 149-152℃。

参考例A化合物 2 2 - 3 2 : 2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 185-189℃。

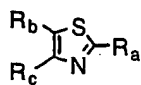
参考例A化合物 2 2 - 3 3 : 2-ブロモ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 168-170℃。

5 参考例A 2 3

以下の表 8 ～ 表 3 1 に記載の参考例A化合物 2 3 - 1 ～ 2 3 - 2 9 4 及び 2 3 - 2 9 5 ～ 2 3 - 3 4 9 を、参考例A 8 ～ 1 2、特開昭 6 1 - 1 0 5 8 0 号公報及びUSP 4, 6 1 2, 3 2 1 に記載の方法に準じて合成した。

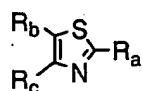
〔表 8〕



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-1	-NHCO-			HCl	260
23-2	-NHCO-			HCl	244-246
23-3	-NHCO-			HCl	255-256
23-4	-NHCO-			HCl	275
23-5	-NHCO-		F-		233
23-6	-NHCOMe				218-220
23-7	-NHCOMe	Me-			218-220
23-8	-NHCO-			2HCl	145-148
23-9	-NHCO-				238
23-10	-NHCOCH <sub>2</sub> -				228-230
23-11	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -				215-217
23-12	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				198-200
23-13	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me				205-206
23-14	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me				175-177
23-15	-NHCOCMe <sub>3</sub>				219-220
23-16	-NHCO-		MeO-	HCl	268-270
23-17	-NHCO-		MeO-	HCl	243-246

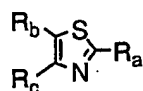


〔表 9〕



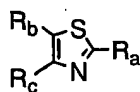
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-18	-NHCO-		MeO-	HCl	237-239
23-19	-NHCO-		MeO-	HCl	220-223
23-20	-NHCOCH <sub>2</sub> -		MeO-		184-185
23-21	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		MeO-		214-216
23-22	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		MeO-		197-198
23-23	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		MeO-		188-190
23-24	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me		MeO-		167-169
23-25	-NHCOCMe <sub>3</sub>		MeO-		245-246
23-26	-NHCO-				237-238
23-27	-NHCO-				240
23-28	-NHCO-				240
23-29	-NHCOCH <sub>2</sub> -				233-234
23-30	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -				214-216
23-31	-NHCOCMe <sub>3</sub>				206-208
23-32	-NHCO-				247
23-33	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				212-214
23-34	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me				232-234
23-35	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me				245-246

〔表 10〕



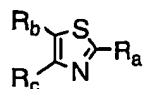
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-36	-NHCO-			219-220
23-37	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		MeO-	254-256
23-38	-NHCO-		MeO-	255-257
23-39	-NH <sub>2</sub>		Cl-	278-280
23-40	-NHCOMe		Cl-	266-268
23-41	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Cl-	241-242
23-42	-NH <sub>2</sub>		Me-	286-288
23-43	-NHCOMe		Me-	260-261
23-44	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Me-	226-227
23-45	-NHCOMe		Cl-	217-219
23-46	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Cl-	228-229
23-47	-NHCOMe		Me-	235-236
23-48	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Me-	239-241
23-49	-NHCOMe		Cl-	290-293
23-50	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Cl-	289-290
23-51	-NHCOMe		Me-	287-289

〔表 1 1〕



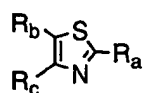
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-52	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			258-260
23-53	-NHCOMe			317-320
23-54	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			257-259
23-55	-NHCOMe			308-309
23-56	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			249-250
23-57	-NH <sub>2</sub>			228-230
23-58	-NH <sub>2</sub>			231-232
23-59	-NH <sub>2</sub>			256-258
23-60	-NH <sub>2</sub>			255-258
23-61	-NH <sub>2</sub>			>300
23-62	-NH <sub>2</sub>			296-298
23-63	-N=C(Me)NMe <sub>2</sub>			129-131
23-64	-NHCOMe			282-284
23-65	-NHCOMe			236-239
23-66	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			222-224
23-67	-NHCO-			236-239

〔表 1 2〕



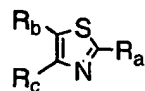
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-68	-NHCOMe			234-236
23-69	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			237-239
23-70	-NHCO-			220-222
23-71	-NHCOMe			294-297
23-72	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			267-269
23-73	-N(CH <sub>2</sub> Me)COMe			143-144
23-74	-N((CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Me)COMe			111-113
23-75	-N-CH <sub>2</sub> - COMe			162-164
23-76	-NH <sub>2</sub>			206-209
23-77	-NH <sub>2</sub>			232-234
23-78	-NH <sub>2</sub>			236-239
23-79	-NH <sub>2</sub>			232-235
23-80	-NH-			287-289
23-81	-NHCO-			330-333
23-82	-NHCO-			292-294

〔表 1 3〕



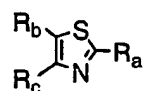
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-83	-NHCO-		MeO-	346-348
23-84	-NHCO-		MeO-	308-310
23-85	-NH <sub>2</sub>		HO-	323-326
23-86	-NHCOMe			259-261
23-87	-NHCOMe			292-293
23-88	-N( COMe		MeO-	161-163
23-89	-NH <sub>2</sub>			235-237
23-90	-NHCOMe		MeCOO-	254-257
23-91	-NHCOCH <sub>2</sub> -		MeO-	274-277
23-92	-NHCOMe			237-239
23-93	-NHCOMe		HO-	285-287
23-94	-NH <sub>2</sub>			235-238
23-95	-NHCOMe			272-274
23-96	-NH <sub>2</sub>			213-215
23-97	-NHCOMe			259-261
23-98	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Cl		MeO-	228-229

〔表 1 4〕



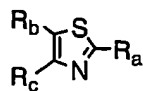
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / $^{\circ}\text{C}$
23-99	-NHCOMe			254-257
23-100				159-160
23-101	-NHCO-			278-281
23-102	-NHCO-			295-297
23-103	-NHCO-			262-264
23-104	-NHCO-			266-269
23-105	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			227-230
23-106	-NHCOCMe <sub>3</sub>			254-256
23-107	-NHCOCH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>			261-262
23-108	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			215-219
23-109	-NH <sub>2</sub>			285-288
23-110	-NHCOMe			294-295
23-111	-NHCOMe			206-209
23-112	-NHCOMe			201-203
23-113	-NHCOMe			210-212
23-114	-NHCO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl			191-194

〔表 1 5〕



参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
23-115				133-135
23-116	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_5\text{Cl}$			223-225
23-117				351-352
23-118	$-\text{NHCOMe}$			265-267
23-119	$-\text{NHCOMe}$			248-250
23-120	$-\text{NHCOMe}$			295-297
23-121	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_2\text{Me}$			261-264
23-122	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$			334-336
23-123	$-\text{NH}_2$			267-269
23-124	$-\text{NH}_2$			218-219
23-125	$-\text{NH}_2$			248-250
23-126	$-\text{NH}_2$			273-275
23-127	$-\text{NHCOMe}$			295-296
23-128	$-\text{NHCOMe}$			284-286
23-129	$-\text{NHCOMe}$			289-291

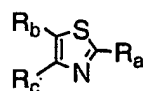
〔表 1 6〕



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-130	-NHCOCHMe <sub>2</sub>		Me <sub>2</sub> CH-		284-285
23-131	-NHCOCMe <sub>3</sub>		Me <sub>2</sub> CH-		293-295
23-132	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		Me <sub>2</sub> CH-		287-288
23-133	-NH <sub>2</sub>				242-244
23-134	-NH <sub>2</sub>		Me <sub>2</sub> N-		309-311
23-135	-CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> Me		MeO-	HCl	150-152
23-136	-CH <sub>2</sub> NHCO-		MeO-		150-151
23-137	-NHCOMe		Me <sub>3</sub> C-		280-281
23-138	-NHCOCHMe <sub>2</sub>		Me <sub>3</sub> C-		303-304
23-139	-NHCOCMe <sub>3</sub>		Me <sub>3</sub> C-		317-319
23-140	-NHCOMe				342-345
23-141	-NHCOCHMe <sub>2</sub>				297-298
23-142	-NHCOCMe <sub>3</sub>				313-315
23-143	-NH <sub>2</sub>		Me <sub>3</sub> C-		254-257
23-144	-NH <sub>2</sub>				261-264
23-145	-CH <sub>2</sub> COOH		MeO-		135-137
23-146	-CH <sub>2</sub> CONHMe		MeO-		129-130

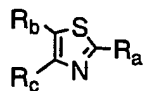


〔表 17〕



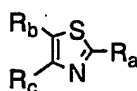
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-147	-Me			132-133
23-148	-NHCOMe			256-258
23-149	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			269-272
23-150	-NHCO-			240-242
23-151	-NHCOMe			259-261
23-152	-NHCOMe			237-239
23-153	-NHCOMe			296-298
23-154	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			285-286
23-155	-NHCOCF <sub>3</sub>			260-262
23-156	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me			224-226
23-157	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me			181-183
23-158	-NH <sub>2</sub>			240-242
23-159	-NH <sub>2</sub>			204-206
23-160	-NH <sub>2</sub>			178-179
23-161	-NH <sub>2</sub>			262-264
23-162	-COOH			141-143
23-163	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			295-297
23-164	-NHCO-			292-294
23-165	-NHCO-			326-328

〔表 1 8〕



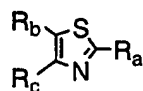
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-166	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	326-329
23-167	-NHCOCH <sub>2</sub> -		Me <sub>3</sub> C-	277-279
23-168	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	309-311
23-169	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	289-292
23-170	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	212-214
23-171	-NHCOCH <sub>2</sub> OMe		Me <sub>3</sub> C-	248-249
23-172	-NHCOMe		Me <sub>3</sub> C-	228-230
23-173	-NHCOCH <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	244-246
23-174	-NHCOCHMe <sub>2</sub>		Me <sub>3</sub> C-	228-229
23-175	-NHCOCH <sub>2</sub> -		Me <sub>3</sub> C-	204-206
23-176	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	216-218
23-177	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	218-220
23-178	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	251-253
23-179	-NHCO-		Me <sub>3</sub> C-	271-273
23-180	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	302-305
23-181	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	190-192
23-182	-NH <sub>2</sub>		Me <sub>3</sub> C-	239-241
23-183	-NH <sub>2</sub>		CF <sub>3</sub> -	304-306

[表 19]



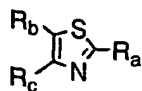
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-184	-NHCOMe			328-330
23-185	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			284-286
23-186	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			274-275
23-187	-NHCOCH <sub>2</sub> -			295-296
23-188	-NHCO-			254-255
23-189	-NHCO-			272-273
23-190	-NHCO-			262-264
23-191	-NHCO-			263-264
23-192	-NHCONHCH <sub>2</sub> Me			206-207
23-193	-NHCONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			208-210
23-194	-NHCOCH <sub>2</sub> Me			291-293
23-195	-NHCOCHMe <sub>2</sub>			270-272
23-196	-NHCOCH <sub>2</sub> -			226-229
23-197	-NHCO-			285-286
23-198	-NHCO-			275-278

〔表 20〕



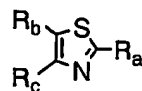
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
23-199				267-270
23-200				302-304
23-201				202-203
23-202				128-130
23-203				220-222
23-204				237-240
23-205				288-289
23-206				292-293
23-207				253-254
23-208				235-238

〔表 2 1〕



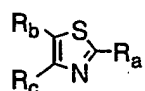
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	付加物	融点 / °C
23-209					300-301
23-210					277-278
23-211					278-280
23-212					220-224
23-213					204-206
23-214					149-150
23-215					230-231
23-216					167-169
23-217					195-197
23-218					266-270
23-219					181-185
23-220					239-244
23-221				HCl	237-242
23-222					248-250

〔表 2 2〕



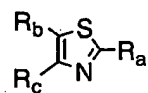
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-223	-NHCOCH <sub>2</sub> OH				243-245
23-224	-NHCOMe				371-373
23-225	-NHCOMe				350-351
23-226	-NOCH <sub>2</sub> -				156-157
23-227	-HOCH <sub>2</sub> -				171-172
23-228	-NHCO-				276-278
23-229	-NHCO-				276-277
23-230	-NHCO-				250-251
23-231	-NHCO-				241-242
23-232	-NMeCOMe			HCl	219-222
23-233	-NHMe				226-227

〔表 2 3〕



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-234	-NMeCOMe				171-174
23-235	-NMeCOMe			HCl	189-193
23-236	-NMeCO-				210-214
23-237	-NMeCO-			HCl	210-214
23-238	-NMeCO-				212-214
23-239	-NMeCO-			2HCl	206-210
23-240	-NHCO-			HCl	285-287
23-241	-NHCO-			2HCl	264-269
23-242	-NHCH <sub>2</sub> Me				179-182
23-243	-NHCO-			2HCl	327-329
23-244	-NHCO-				293-295

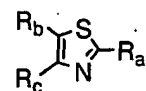
〔表 2 4〕



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-245					245-247
23-246					269-270
23-247					171-173
23-248					141-142
23-249				HCl	194-196
23-250					144-145
23-251				2HCl	175-178
23-252				HCl	184-187
23-253					128-130
23-254				HCl	149-151
23-255					144-145
23-256				2HCl	151-154
23-257					186-188

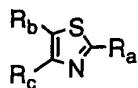


〔表 2 5〕



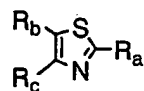
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-258	-NMeCOMe			HCl	189-191
23-259	-NMeCO-				204-206
23-260	-NMeCO-			HCl	202-203
23-261	-NMeCO-				136-138
23-262	-NMeCO-			2HCl	169-171
23-263	-NCOMe CH <sub>2</sub> Me				182-183
23-264	-NCOMe CH <sub>2</sub> Me			HCl	184-185
23-265	-NCO- CH <sub>2</sub> Me				222-224
23-266	-NCO- CH <sub>2</sub> Me			HCl	219-222
23-267	-NCO- CH <sub>2</sub> Me				159-160
23-268	-NCO- CH <sub>2</sub> Me			2HCl	159-191
23-269	-NHCH <sub>2</sub> Me				175-176
23-270	-NHMe				286-289
23-271	-NHCH <sub>2</sub> Me				223-225

〔表 2 6〕



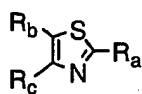
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	付加物	融点 / °C
23-272	-NCOMe CH <sub>2</sub> Me				159-161
23-273	-NCOMe CH <sub>2</sub> Me			HCl	179-184
23-274	-NCO- CH <sub>2</sub> Me				178-182
23-275	-NCO- CH <sub>2</sub> Me				174-178
23-276	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				177-180
23-277	-NCOMe (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				130-132
23-278	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				138-140
23-279	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me				130-131
23-280	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me				165-168
23-281	-NHCH <sub>2</sub> -				186-188
23-282	-NCH <sub>2</sub> - COMe				193-195
23-283	-NH-				230-234

〔表 2 7〕



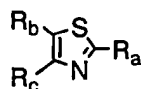
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-284				183-187
23-285	-NCOMe (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		MeO-	137-138
23-286	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		MeO-	144-146
23-287	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		MeO-	131-132
23-288	-NCOMe CHMe <sub>2</sub>		MeO-	122-124
23-289	-NCOMe (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	142-144
23-290	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		MeO-	141-142
23-291	-NHCHMe <sub>2</sub>		MeO-	161-163
23-292	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	188-191
23-293	-NHCO-		MeO-	131-132
23-294	-NHCOMe	O-N-		332-334

〔表 2 8〕



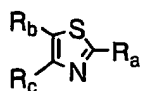
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-295	-NCOCH=CH <sub>2</sub>		MeO-	236-238
23-296	-NHCONH-		MeO-	217-219
23-297	-NHCONH-		Me <sub>3</sub> C-	296-298
23-298	-NHCO--CO <sub>2</sub> Me		MeO-	304-306
23-299	-NHCO--CO <sub>2</sub> H		MeO-	332-335
23-300	--SMe		MeO-	127-128
23-301	--SMe		Me <sub>3</sub> C-	125-126
23-302	--SMe			142-144
23-303	--SOMe		MeO-	169-170
23-304	--SOMe		Me <sub>3</sub> C-	184-185
23-305	--SOMe			199-201
23-306	--SO <sub>2</sub> Me		MeO-	211-212
23-307	--SO <sub>2</sub> Me		Me <sub>3</sub> C-	215-217
23-308	--SO <sub>2</sub> Me			205-207
23-309	--SMe		F-	115-118
23-310	--SMe		Cl-	147-149
23-311	--SOMe		F-	186-188
23-312	--SOMe		Cl-	187-189

〔表 2 9〕



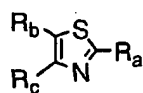
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	付加物	融点 / °C
23-313					191-194
23-314					202-204
23-315					167-169
23-316				HCl	267-269
23-317					227-229
23-318					185-187
23-319					247-250
23-320					179-183
23-321				HCl	232-236
23-322					234-235
23-323					233-234
23-324					175-176
23-325					221-222

〔表 3 0〕



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
23-326				159-161
23-327				161-164
23-328				194-196
23-329	-NHCOCH <sub>2</sub> OH			228-230
23-330	-NHCOCH <sub>2</sub> OH			261-263
23-331	-NHCO--CO <sub>2</sub> Na			386-389
23-332	-NHCO--CO <sub>2</sub> Me			300-303
23-333	-NHCO--CO <sub>2</sub> Na			393-395
23-334	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me			123-125
23-335	-NCO- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me			161-163
23-336	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me			161-162
23-337	-NHCO--CO <sub>2</sub> H			347-349
23-338	-NCO- CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me			166-167

[表 3 1]



参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
23-339				146-147
23-340				142-143
23-341				253-256
23-342				350-353
23-343				257-261
23-344				276-279
23-345				303-304
23-346				149-150
23-347				175-177
23-348				272-274
23-349				341-343

## 参考例A 2 3 - 1 2 8

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン  
5 (0.50 g, 1.78 mmol)と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.51 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.21 g, 2.67 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.17 g (収率 29%) を得た。

10 融点 284-286℃。

## 参考例A 2 3 - 1 3 3

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン  
2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 (5.0 g, 13 mmol) とチオ尿素 (1.0 g, 14 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶  
15 液に、トリエチルアミン (1.9 ml, 14 mmol) を滴下し、室温で 3 時間かき混ぜた。溶媒を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルより再結晶して表題化合物 2.0 g (7.2 mmol, 収率 55%) を得た。

融点 242-244℃。

## 20 参考例A 2 3 - 1 3 7

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.40 g, 1.29 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.39 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (4 mL) 溶液に、塩化アセチル (0.15 g, 1.9  
25 4 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (収率 50%) を得た。



融点 280-281℃。

参考例A 2 3 - 1 4 3

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 5 2-プロモ-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(5.0 g, 12 mmol) とチオ尿素 (0.95 g, 13 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.8 ml, 13 mmol) を滴下し、3 時間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。得られた粗結晶をエタノールより再結晶して表題化合物 2.6 g (8.4 mmol, 収率 69%) を得た。

融点 254-257℃。

参考例A 2 3 - 1 6 4

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド

- 15 [4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g, 0.39 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.15 g, 1.94 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.44 g (収率 66%) を得た。

融点 292-294℃。

参考例A 2 3 - 1 6 5

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

- 25 [4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.49 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩 (0.43 g, 2.42 mmol) を加え、70℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナト

リウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.49 g (収率 73%) を得た。

融点 326-328℃。

5 参考例A 2 3 - 1 6 8

N-[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド

[4-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.62 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.49 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.32 g, 2.42 mmol) を加え、70℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.43 g (収率 66%) を得た。

15 融点 309-311℃。

参考例A 2 3 - 1 9 4

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]プロピオンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化プロピオニル (0.18 g, 1.96 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 67%) を得た。

25 融点 291-293℃。

参考例A 2 3 - 1 9 5

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-メチルプロピオンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化 2-メチルプロピオニル (0.20 g, 1.91 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.52 g (収率 83%) を得た。

融点 270-272℃。

#### 参考例 A 23-196

10 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-フェニルアセトアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、塩化 2-フェニルアセチル (0.32 g, 2.0 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.33 g (収率 46%) を得た。

融点 226-229℃。

#### 参考例 A 23-197

20 N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.52 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.30 g, 2.15 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.18 g (収率 26%) を得た。

融点 285-286℃。

#### 参考例 A 23-198

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]シクロペンタンカルボキサミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化シクロペンタンカルボニル (0.33 g, 2.47 mmol) を加え、70℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 59%) を得た。

10 融点 275-278℃。

参考例 A 23-199

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.52 g, 1.9 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化ニコチノイル塩酸塩 (0.51 g, 2.86 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.44 g (収率 61%) を得た。

20 融点 267-270℃。

参考例 A 23-200

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]イソニコチンアミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.07 g, 0.56 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、塩化イソニコチノイル塩酸塩 (0.48 g, 2.72 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。

粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.22 g (収率 32%) を得た。

融点 302-304℃。

参考例 A 2 3 - 2 0 1

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-

5 エチルウレア

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、イソシアン酸エチル (0.20 g, 2.8 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.27 g (収率 42%) を得た。

融点 202-203℃。

参考例 A 2 3 - 2 0 2

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-

15 プロピルウレア

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.51 g, 1.8 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、イソシアン酸プロピル (0.23 g, 2.67 mmol) を加え、80℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.23 g (収率 33%) を得た。

融点 128-130℃。

参考例 A 2 3 - 2 4 6

N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピラ

25 ジンカルボキサミド

[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン (0.50 g, 1.8 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (0.06 g, 0.53 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、塩化ピラジンカルボニル (0.44 g, 2.7

mmol) を加え、70℃で 14 時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体を濾取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.41 g (収率 59%) を得た。

融点 269-270℃。

5 参考例 A 2 4

1-プロモ-3-エチルベンゼン

3-エチルアニリン(10.0 g, 82.5mmol)の 50%硫酸水溶液(43.6 g)に 0℃で亜硝酸ナトリウム(6.83 g, 99.0 mmol)の水溶液(16.5 mL)を 30 分かけて滴下した。得られた反応混合物を 0℃で 45 分間かき混ぜた。このジアゾニウム塩の溶液を、  
10 ゆるやかに加熱還流している臭化銅(I)(12.4 g, 86.6 mmol)の 48%臭化水素酸溶液(82.5 mL)に少しずつ加えた。加えた後、反応混合物を 30 分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷やしてエーテルで抽出した。抽出液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、ろ過、乾燥して濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 20:1)で精製して表題化合物  
15 物 6.13 g (収率 40 %)を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23 (3H, t, J= 7.5 Hz), 2.63 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.28-7.38 (2H, m)。

参考例 A 2 5

20 参考例 A 2 4 に準じ、3-エチルアニリンの代わりに、3-(1-メチルエチル)アニリンを用いて下記の参考例 A 化合物 2 5 を合成した。

参考例 A 化合物 2 5 : 1-プロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24 (6H, d, J= 7.0 Hz), 2.77-2.99 (1H, m), 7.03-7.16  
25 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.37 (1H, s)。

参考例 A 2 6

3-エチル安息香酸

アルゴン雰囲気下、1-プロモ-3-エチルベンゼン(5.1 g, 28 mmol)のテトラヒ

- ドロフラン溶液(45 mL)を、マグネシウム片(0.74 g; 31 mmol)のテトラヒドロフラン混合物(5.0 mL)に滴下し、そのまま 30 分間かき混ぜた。粉碎したドライアイスに反応混合物を加えてそのまま 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 5:1)で精製して表題化合物 3.87 g(収率 93 %)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.73 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 7.34-7.50 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m).

#### 10 参考例A 2 7

参考例A 2 6に準じ、1-ブロモ-3-エチルベンゼンの代わりに、1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン、1-ブロモ-4-フルオロ-3-メチルベンゼンを用いて下記の参考例A化合物 2 7-1 及び 2 7-2 を合成した。

参考例A化合物 2 7-1 : 3-(1-メチルエチル)安息香酸

- 15 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.98-3.06 (1H, m), 7.38-7.54 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

参考例A化合物 2 7-2 : 4-フルオロ-3-メチル安息香酸

融点 165-167°C。

#### 20 参考例A 2 8

3-エチルベンゾイルクロリド

3-エチル安息香酸(9.40g, 62.6 mmol)を 0°Cで塩化チオニル(45mL)にゆっくり加え、N, N-ジメチルホルムアミド(3 滴)を滴下した。得られた反応混合物をそのまま 2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、未精製のまま次の反応に用いた

- 25 。

参考例A 2 9

参考例A 2 8に準じ、3-エチル安息香酸の代わりに、3-(1-メチルエチル)安息香酸、4-フルオロ-3-メチル安息香酸、4-シクロヘキシル安息香酸を用いて下記

の参考例A化合物 29-1 ~ 29-3 を合成した。

参考例A化合物 29-1 : 3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 29-2 : 4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド

5 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 29-3 : 4-シクロヘキシルベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A 30

参考例A 14に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-トリフルオ  
10 ロメチルベンゾイルクロリド、3,5-ジクロロベンゾイルクロリド、3-エチルベン  
ゾイルクロリド、3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-フルオロ-3-メチ  
ルベンゾイルクロリド、4-シクロヘキシルベンゾイルクロリド、3-フルオロベン  
ゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物 30-1 ~ 30-7 を  
合成した。

15 参考例A化合物 30-1 : N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミ  
ン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42 (3H, d,  $J$  = 5.5 Hz), 2.20 (1H, d,  $J$  = 3.3 Hz), 2.5  
6-2.67 (2H, m), 7.61 (1H, t,  $J$  = 7.7 Hz), 7.81 (1H, d,  $J$  = 7.7 Hz), 8.21 (  
20 1H, d,  $J$  = 7.7 Hz), 8.30 (1H, s).

参考例A化合物 30-2 : N-(3,5-ジクロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J$  = 5.1 Hz), 2.19 (1H, d,  $J$  = 3.3 Hz), 2.57  
(1H, t,  $J$  = 5.5 Hz), 2.57-2.70 (1H, m), 7.54 (1H, t,  $J$  = 1.8 Hz), 7.88 (2  
25 H, d,  $J$  = 1.8 Hz).

参考例A化合物 30-3 : N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 1.40 (3H, d,  $J$  = 5.5 Hz), 2.14



(1H, d, J= 2.9 Hz), 2.52-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q, J= 7.5 Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

参考例A化合物30-4 : N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン油状物。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.29 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.40 (3H, d, J= 5.9 Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.7 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 2.87-3.10 (1H, m), 7.33-7.46 (2H, m), 7.84 (1H, dt, J= 7.0, 1.8 Hz), 7.91 (1H, s).

参考例A化合物30-5 : N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

- 10 油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (3H, d, J= 5.4 Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.4 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.61 (2H, m), 7.06 (1H, t, J= 8.8 Hz), 7.81-7.90 (2H, m).

参考例A化合物30-6 : N-(4-シクロヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン油状物。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22-1.54 (7H, m), 1.67-1.89 (6H, m), 2.12 (1H, d, J= 3.2 Hz), 2.52-2.60 (3H, m), 7.28 (2H, d, J= 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J= 8.3 Hz).

参考例A化合物30-7 : N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン油状物。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.16 (1H, d, J= 3.3 Hz), 2.52-2.68 (2H, m), 7.25 (1H, ddd, J= 8.4, 2.6, 1.1 Hz), 7.43 (1H, ddd, J= 8.1, 7.7, 5.5 Hz), 7.69 (1H, ddd, J= 8.1, 2.6, 1.5 Hz), 7.81 (1H, ddd, J= 7.7, 1.5, 1.1 Hz).

参考例A31

- 25 参考例A16に準じ、N-(2-クロロベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジクロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイ

ル)プロピレンイミン、N-(4-シクロヘキシルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物31-1~31-7を合成した。

参考例A化合物31-1 : 2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)

5 エタノン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.33 (2H, s), 7.21 (2H, d, J= 6.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.4, 7.7 Hz), 7.87 (1H, d, J= 7.7 Hz), 8.18 (1H, d, J= 8.4 Hz), 8.26 (1H, s), 8.59 (2H, d, J= 6.0 Hz).

10 参考例A化合物31-2 : 1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン  
融点 163-164℃。

参考例A化合物31-3 : 1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン

融点 102-103℃。

参考例A化合物31-4 : 1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エ

15 タノン

融点 50-52℃。

参考例A化合物31-5 : 1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エ  
タノン

融点 86-88℃。

20 参考例A化合物31-6 : 1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エ  
タノン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32-1.52 (5H, m), 1.77-1.89 (5H, m), 2.58 (1H, m), 4.  
26 (2H, s), 7.20 (2H, d, J= 6.3 Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.93 (2H,  
25 d, J= 8.4 Hz), 8.56 (2H, d, J= 6.3 Hz).

参考例A化合物31-7 : 1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン  
非晶状粉末。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.28 (2H, s), 7.20 (2H, d, J= 6.2 Hz), 7.33 (1H, ddd,

J= 8.1, 2.6, 1.1 Hz), 7.49 (1H, ddd, J= 8.1, 7.7, 5.5 Hz), 7.68 (1H, ddd, J= 9.5, 2.6, 1.5 Hz), 7.79 (1H, ddd, J= 7.7, 1.5, 1.1 Hz), 8.58 (2H, d, J= 6.2 Hz).

### 参考例A 3 2

- 5 参考例A 1 7に準じ、 $\gamma$ -ピコリンの代わりに 2,4-ルチジン、 $\gamma$ -コリジンを  
用いて、下記の参考例A化合物 3 2-1~3 2-4を合成した。

参考例A化合物 3 2-1 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタ  
ノン

融点 56-57℃。

- 10 参考例A化合物 3 2-2 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)  
エタノン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.38 (6H, s), 2.54 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.98-7.10 (1  
H, m), 7.01 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.60 (2H, s), 8.42-8.45  
15 (1H, m).

参考例A化合物 3 2-3 : 2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)  
エタノン

融点 46-48℃。

- 参考例A化合物 3 2-4 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリ  
20 ジル)エタノン

融点 135-136℃。

### 参考例A 3 3

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)  
エタノン

- 25 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン (20 g, 97 mmol) の無水  
テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を -78℃ に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブ  
チルリチウムヘキサン溶液 (140 mL, 0.23 mol) を滴下した。滴下終了後室温で 30  
分間かき混ぜた後、-78℃ に冷却した。N-(4-メトキシベンゾイル)プロピレンイ

ミン(25 g, 0.13 mol)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)及びイソプロピルエーテル(300 mL)を加え、得られた粗結晶をろ取した。この粗結晶をテトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶することにより表題化合物 23 g (収率 69 %)を得た。

5 融点 187-190℃。

#### 参考例A 3 4

参考例A 3 3に準じ、N-(4-メトキシベンゾイル)プロピレンイミンの代わりにN-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物 3 4-1及び3 4-2を合成した。

参考例A化合物 3 4-1 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

融点 144-146℃。

参考例A化合物 3 4-2 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン

融点 133-136℃。

#### 参考例A 3 5

2-フルオロ-4-メチルピリジン

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 33巻, 1667-1675頁, 1990年に記載の方法に準じて合成した。

沸点 82-86℃ (10kPa)。

#### 参考例A 3 6

2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(44 mL, 0.31 mol)の無水テトラヒドロフラン(300 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(190 mL, 0.31 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて 2-フルオロ-4-メチルピリジン(34.5 g, 0.31 mol)の無水テトラヒドロ

フラン(30 mL)溶液を加えた。反応混合物を-10℃で 30 分間かき混ぜた。反応溶液を-78℃に冷却し N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン(52 g, 0.30 mol)の無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残さをイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物 35 g(収率 52 %)を得た。

融点 66-67℃。

#### 参考例 A 3 7

参考例 A 3 6 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例 A 化合物 3 7 を合成した。

参考例 A 化合物 3 7 : 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン

油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.86 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.03-7.19 (2H, m), 7.31-7.59 (3H, m), 8.18 (1H, d, J= 5.6 Hz).

#### 参考例 A 3 8

参考例 A 2 1 に準じ、4-メチルチオベンゾニトリルの代わりに、2-メチルベンゾニトリル、3-メチルベンゾニトリル、4-メチルベンゾニトリル、2-クロロベンゾニトリル、3-クロロベンゾニトリル、4-クロロベンゾニトリル、3-メトキシベンゾニトリル、4-メトキシベンゾニトリル、2-フルオロベンゾニトリル、3-フルオロベンゾニトリル、4-フルオロベンゾニトリル、4-ニトロベンゾニトリル、ピペロニロニトリル、3-メトキシカルボニルベンゾニトリル、4-メトキシカルボニルベンゾニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニトリル、ヘキサニトリル、3-フェニルプロピオニトリル、4-フェニルブチロニトリルをそれぞれ用いて、下記の参考例 A 化合物 3 8 - 1 ~ 3 8 - 2 1 を合成した。

参考例 A 化合物 3 8 - 1 : 2-メチル(チオベンズアミド)

油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 6.88 (1H, br s), 7.06-7.23 (3H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.88 (1H, br s).

参考例A化合物 38-2: 3-メチル(チオベンズアミド)

融点 88-89°C.

5 参考例A化合物 38-3: 4-メチル(チオベンズアミド)

融点 172-174°C.

参考例A化合物 38-4: 2-クロロチオベンズアミド

融点 58-59°C.

参考例A化合物 38-5: 3-クロロチオベンズアミド

10 融点 114-115°C.

参考例A化合物 38-6: 4-クロロチオベンズアミド

融点 130-131°C.

参考例A化合物 38-7: 3-メトキシチオベンズアミド

油状物

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (3H, s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.31-7.36 (3H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 7.76 (1H, br s).

参考例A化合物 38-8: 4-メトキシチオベンズアミド

融点 148-149°C.

参考例A化合物 38-9: 2-フルオロチオベンズアミド

20 融点 113-114°C.

参考例A化合物 38-10: 3-フルオロチオベンズアミド

融点 151-152°C.

参考例A化合物 38-11: 4-フルオロチオベンズアミド

融点 156-157°C.

25 参考例A化合物 38-12: 4-ニトロチオベンズアミド

融点 159-160°C.

参考例A化合物 38-13: チオピペロニルアミド

融点 188-189°C.

参考例A化合物 38-14 : 3-メトキシカルボニルチオベンズアミド

融点 140-141℃。

参考例A化合物 38-15 : 4-メトキシカルボニルチオベンズアミド

融点 191-192℃。

5 参考例A化合物 38-16 : チオブチルアミド

油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.72-1.93 (2H, m), 2.64 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.02 (1H, br s), 7.77 (1H, br s).

参考例A化合物 38-17 : チオイソブチルアミド

10 油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28 (6H, d, J= 5.8 Hz), 2.79-2.96 (1H, m), 6.99 (1H, br s), 7.71 (1H, br s).

参考例A化合物 38-18 : チオバレルアミド

油状物

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.7 Hz), 6.92 (1H, br s), 7.73 (1H, br s).

参考例A化合物 38-19 : ヘキサンチオアミド

油状物

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90 (3H, t, J= 6.9 Hz), 1.22-1.45 (4H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.66 (2H, t, J= 7.5 Hz), 7.05 (1H, br s), 7.91 (1H, br s).

参考例A化合物 38-20 : 3-フェニル (チオプロピオンアミド)

融点 83-84℃。

参考例A化合物 38-21 : 4-フェニル (チオブチルアミド)

融点 60-61℃。

25 参考例A 39

参考例A 6に準じ、1-(4-メトキシフェニル)-2-(3-ピリジル)エタノンの代わりに、2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジ

ル)エタノン、1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン、1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン、2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物39-1~39-13を合成した。

- 10 参考例A化合物39-1: 2-プロモ-2-(4-ピリジル)-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物39-2: 2-プロモ-1-(3,5-ジクロロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

- 15 融点 253-254℃

参考例A化合物39-3: 2-プロモ-1-(3-エチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 146-148℃。

- 20 参考例A化合物39-4: 2-プロモ-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 143-144℃。

参考例A化合物39-5: 2-プロモ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 211-214℃。

- 25 参考例A化合物39-6: 2-プロモ-1-(4-シクロヘキシルフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 189-191℃。

参考例A化合物39-7: 2-プロモ-1-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エ



タノン臭化水素酸塩

融点 191-194℃。

参考例A化合物 39-8 : 2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

5 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 39-9 : 2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 39-10 : 2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 144-146℃。

参考例A化合物 39-11 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

15 参考例A化合物 39-12 : 2-ブロモ-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 39-13 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

20 融点 208-212℃。

参考例A 40

2-ブロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

25 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン(0.36 g, 1.1 mmol)の酢酸(5 mL)溶液に臭素(0.058 mL, 1.1 mmol)を加え、混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残さをイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 0.44 g(収率 82%)を得た。

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.35 (1H, s), 6.99-7.03 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J= 6.6, 1.8 Hz), 8.02-8.07 (2H, m), 8.20 (1H, d, J= 6.6 Hz), 8.70 (2H, d, J= 1.8 Hz), 11.02 (1H, br s).

#### 参考例A 4 1

- 5 参考例A 4 0に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノンの代わりに、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン及び 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例A化合物 4 1-1 及び 4 1-2 を合成した。

- 10 参考例A化合物 4 1-1 : 2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例A化合物 4 1-2 : 2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

- 15 未精製のまま次の反応に用いた。

#### 参考例A 4 2

エチル (4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマート

- 20 エチル イソチオシアナトホルマート (8.1 g, 62 mmol) のアセトン (30 mL) 溶液に 1-フェニルピペラジン (10 g, 62 mmol) を加え、混合物を 1 時間加熱還流させた。反応混合物を濃縮し、粗結晶を酢酸エチルで再結晶して、表題化合物 13 g (収率 73%) を得た。

融点 134-135℃。

#### 参考例A 4 3

4-フェニル-1-ピペラジンカルボチオアミド

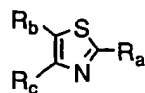
- 25 エチル (4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマート (13 g, 44 mmol) を濃塩酸 (44 mL) に加え、混合物を 80℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 8N-水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、結晶をろ取した。結晶を水で洗浄し乾燥して、表題化合物 6.1 g (収率 63%) を得た。

融点 178-179℃。

参考例 A 4 4

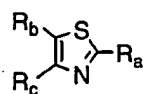
以下の表 3 2 ~ 表 4 2 に記載の参考例 A 化合物 4 4 - 1 ~ 4 4 - 1 2 9 を、参  
考例 A 8 ~ 1 2、参考例 A 4 4 - 1、特開昭 6 1 - 1 0 5 8 0 号公報及び USP  
5 4, 6 1 2, 3 2 1 に記載の方法に準じて合成した。

〔表 3 2〕



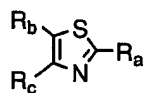
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
44-1				135-137
44-2	-NH <sub>2</sub>			267-269
44-3				246-248
44-4	-Me			74-75
44-5				110-111
44-6				107-108
44-7				101-102
44-8				188-189
44-9	-NH <sub>2</sub>			229-230
44-10	-NHCOMe			247-249
44-11				208-210
44-12				279-281
44-13				351-353
44-14				92-93

〔表 3 3〕



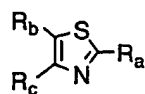
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-15				153-154
44-16				172-173
44-17				221-222
44-18				259-262
44-19	-NHMe			199-202
44-20	-NHCH <sub>2</sub> Me			190-191
44-21	-NMeCOMe			169-170
44-22	-NMeCONH-			190-191
44-23	-NMeCO--CO <sub>2</sub> Me			134-135
44-24	-CH <sub>2</sub> Me			56-58
44-25				152-153
44-26				171-174
44-27	-NHCOMe			307-308
44-28	-NH <sub>2</sub>			263-264

〔表 3 4〕



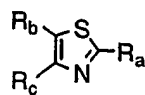
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-29	-NHCOMe			326-328
44-30	-NHCONH-			227-228
44-31				117-119
44-32				144-145
44-33	-NH <sub>2</sub>			232-234
44-34				188-189
44-35				316-318
44-36				165-166
44-37	-NHCOMe			304-306
44-38	-NHCONH-			210-213
44-39	-NHCONH-			223-224
44-40	-NHCONH-			206-207
44-41	-NHCONH-			205-206
44-42	-NHCONH-			227-229

〔表 3 5〕



参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-43				190-193
44-44				220-221
44-45				208-210
44-46				335-336
44-47				103-104
44-48				143-145
44-49				油状物
44-50				86-87
44-51				137-138
44-52				332-333
44-53				193-194
44-54				164-166
44-55				197-199

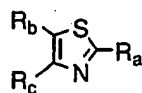
〔表 3 6〕



参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-56				190-192
44-57				192-194
44-58				133-134
44-59				153-154
44-60				158-163
44-61				168-170
44-62				212-215
44-63				203-205
44-64				131-132
44-65				152-153
44-66				123-124
44-67				142-144

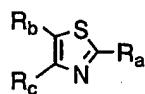




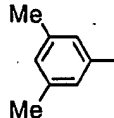


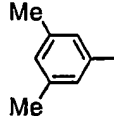
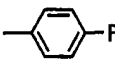

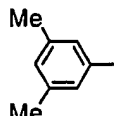

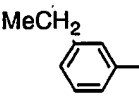
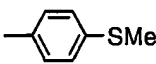

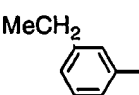

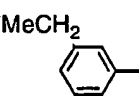
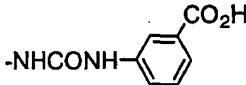

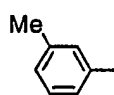
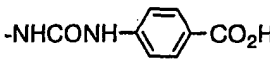

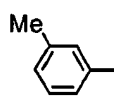


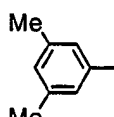
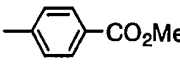

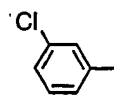
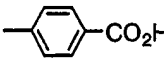

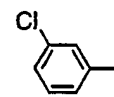
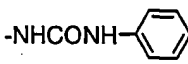

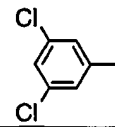
〔表 3.7〕



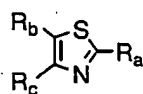
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-68				137-139
44-69				209-210
44-70				111-112
44-71	$-(CH_2)_2Me$			74-75
44-72	$-CHMe_2$			104-105
44-73				120-121
44-74	$-(CH_2)_3$ -			油状物
44-75	$-(CH_2)_2$ -			油状物
44-76	$-(CH_2)_3Me$			油状物
44-77	$-(CH_2)_4Me$			油状物

〔表 3 8〕



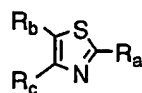
参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
44-78				147-148
44-79				101-102
44-80				153-154
44-81	-NHCOMe			253-254
44-82				98-99
44-83	-NH <sub>2</sub>			201-202
44-84				189-192
44-85				217-220
44-86				107-109
44-87				162-164
44-88				332-334
44-89				288-290

〔表 3 9〕



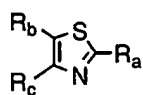
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / $^{\circ}\text{C}$
44-90				130-131
44-91				296-297
44-92				251-252
44-93				165-166
44-94				129-130
44-95				349-350
44-96				269-270
44-97				126-127
44-98				290-291
44-99				324-326
44-100				197-198
44-101				269-270

〔表40〕



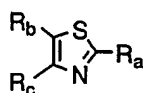
参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-102				315-316
44-103				189-190
44-104				325-328
44-105				249-251
44-106				187-189
44-107				169-171
44-108				122-124
44-109				250-252
44-110				296-297
44-111				137-139
44-112				272-274
44-113				170-173
44-114				299-300

〔表 4 1〕



参考例A化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
44-115				385-387
44-116				281-285
44-117				287-290
44-118				120-121
44-119				147-148
44-120				87-88
44-121				90-91
44-122				83-84
44-123				118-120
44-124				油状物
44-125				266-267

〔表 4 2〕



参考例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
44-126				267-270
44-127				248-249
44-128				127-129
44-129				154-155

## 参考例A 4 4 - 1

- 5 4-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾール  
 2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩(1.6 g, 4.1 mmol)とチオベンズアミド(0.57 g, 4.2 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水を注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。
- 10 粗結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物0.27 g(収率 19 %)を得た。  
 融点 135-137°C。

先に挙げた参考例A 4 4のプロトン核磁気共鳴スペクトルを以下の表4 3に示す。

〔表 4 3〕

参考例化合物番号	プロトン核磁気共鳴スペクトル
44-49	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.70 (3H, s), 7.14-7.38 (8H, m), 7.46 (1H, s), 7.81 (1H, ddd, $J=6.6, 1.8, 1.1$ Hz), 8.56 (2H, d, $J=6.0$ Hz).
44-74	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.04-2.26 (8H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.08 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.17-7.35 (7H, m), 8.50 (2H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz).
44-75	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.27 (6H, s), 3.13-3.23 (2H, m), 3.31-3.41 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.19 (2H, dd, $J=4.5, 1.7$ Hz), 7.24-7.37 (5H, m), 8.50 (2H, dd, $J=4.5, 1.7$ Hz).
44-76	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.98 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.43-1.55 (2H, m), 1.76-1.88 (2H, m), 2.26 (6H, m), 3.05 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.21 (2H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz), 8.50 (2H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz).
44-77	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90-0.97 (3H, m), 1.38-1.49 (4H, m), 1.78-1.89 (2H, m), 2.26 (6H, s), 3.04 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.08 (2H, s), 7.21 (2H, dd, $J=4.5, 1.8$ Hz), 8.50 (2H, dd, $J=4.5, 1.8$ Hz).
44-124	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.27 (6H, s), 4.38 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (2H, s), 7.16 (2H, dd, $J=4.9, 1.6$ Hz), 7.34-7.41 (5H, m), 8.47 (2H, dd, $J=4.9, 1.6$ Hz).

## 参考例A 4 5

参考例A 2 1に準じ、4-メチルチオベンゾニトリルの代わりに、ピバロニトリルを用いて、下記の参考例A化合物4 5を合成した。

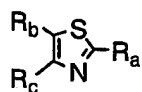
## 5 参考例A化合物4 5：チオピバロアミド

融点 117-119℃。

## 参考例A 4 6

以下の表4 4に記載の参考例A化合物4 6-1～4 6-7を、参考例A 8～12、参考例A 4 4-1、特開昭6 1-1 0 5 8 0号公報及びUSP 4, 6 1 2, 3 2 1に記載の方法に準じて合成した。

〔表 4 4〕



実施例A化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
46-1	-CH <sub>2</sub> Me			100-101
46-2	-CMe <sub>3</sub>			140-142
46-3	-SO <sub>2</sub> Me			196-197
46-4	-NHCONHOMe			235-236
46-5	-NHCONHO-			168-169
46-6	-NH <sub>2</sub>			380-381
46-7	-NHCO-			220-222
46-8	-CH <sub>2</sub> Me			213-214

## 参考例 B 1

- |                         |            |
|-------------------------|------------|
| (1) 参考例A化合物 2 3 - 3 1 3 | 1 0 . 0 mg |
| (2) 乳糖                  | 6 0 . 0 mg |
| (3) コーンスターチ             | 3 5 . 0 mg |
| (4) ゼラチン                | 3 . 0 mg   |
| (5) ステアリン酸マグネシウム        | 2 . 0 mg   |

参考例A化合物 2 3 - 3 1 3 1 0 . 0 mg と乳糖 6 0 . 0 mg 及びコーンスターチ 3 5 . 0 mg の混合物を 1 0 % ゼラチン水溶液 0 . 0 3 ml (ゼラチンとして 3 . 0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0 °C で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2 . 0 mg と混合し、圧縮する。得られる



中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

#### 参考例 B 2

- |   |                           |            |
|---|---------------------------|------------|
|   | (1) 参考例 A 化合物 2 3 - 3 1 3 | 1 0 . 0 mg |
| 5 | (2) 乳糖                    | 7 0 . 0 mg |
|   | (3) コーンスターチ               | 5 0 . 0 mg |
|   | (4) 可溶性デンプン               | 7 . 0 mg   |
|   | (5) ステアリン酸マグネシウム          | 3 . 0 mg   |

- 参考例 A 化合物 2 3 - 3 1 3 1 0 . 0 mg とステアリン酸マグネシウム 3 . 0 mg を  
 10 可溶性デンプンの水溶液 0 . 0 7 ml (可溶性デンプンとして 7 . 0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7 0 . 0 mg 及びコーンスターチ 5 0 . 0 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

#### 参考例 B 3

- |    |                           |             |
|----|---------------------------|-------------|
|    | (1) 参考例 A 化合物 2 3 - 3 1 3 | 5 . 0 mg    |
| 15 | (2) 食塩                    | 2 0 . 0 mg  |
|    | (3) 蒸留水                   | 全量 2 ml とする |

参考例 A 化合物 2 3 - 3 1 3 5 . 0 mg 及び食塩 2 0 . 0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2 . 0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

#### 20 参考例 B 4

- |    |                           |            |
|----|---------------------------|------------|
|    | (1) 参考例 A 化合物 2 3 - 3 3 1 | 1 0 . 0 mg |
|    | (2) 乳糖                    | 6 0 . 0 mg |
|    | (3) コーンスターチ               | 3 5 . 0 mg |
|    | (4) ゼラチン                  | 3 . 0 mg   |
| 25 | (5) ステアリン酸マグネシウム          | 2 . 0 mg   |

参考例 A 化合物 2 3 - 3 3 1 1 0 . 0 mg と乳糖 6 0 . 0 mg 及びコーンスターチ 3 5 . 0 mg の混合物を 1 0 % ゼラチン水溶液 0 . 0 3 ml (ゼラチンとして 3 . 0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0 °C で乾燥し再び篩過する。かくし

て得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

#### 参考例 B 5

- |   |                           |          |
|---|---------------------------|----------|
| 5 | (1) 参考例 A 化合物 2 3 - 3 3 1 | 1 0. 0mg |
|   | (2) 乳糖                    | 7 0. 0mg |
|   | (3) コーンスターチ               | 5 0. 0mg |
|   | (4) 可溶性デンプン               | 7. 0mg   |
|   | (5) ステアリン酸マグネシウム          | 3. 0mg   |
- 10 参考例 A 化合物 2 3 - 3 3 1 1 0. 0mg とステアリン酸マグネシウム 3. 0mg を可溶性デンプンの水溶液 0. 0 7ml (可溶性デンプンとして 7. 0mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7 0. 0mg 及びコーンスターチ 5 0. 0mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

#### 参考例 B 6

- |    |                           |            |
|----|---------------------------|------------|
| 15 | (1) 参考例 A 化合物 2 3 - 3 3 1 | 5. 0mg     |
|    | (2) 食塩                    | 2 0. 0mg   |
|    | (3) 蒸留水                   | 全量 2ml とする |

- 参考例 A 化合物 2 3 - 3 3 1 5. 0mg 及び食塩 2 0. 0mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2. 0ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。
- 20

#### 参考例 C 1

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、ColdSpring Harbor Laboratory、1989 年) に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

- 25 (1) ヒト p 3 8 MAP キナーゼ遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト p 3 8 MAP キナーゼ遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡, Q UICK-Clone cDNA) を 鋳型とし、Han らの報告 (Science 265 (5173), 808-811 (1

994)) の p 3 8 M A P キナーゼ遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット P 3 8 - U : 5' - ACCACTCGAGATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGTCTCAGGAGAGGCCACGTTCTACC - 3' [配列番号 1] 及び P A G - L : 5' - ACCCGGTACCACCAGGTGCTCAGGACTCCATCTCT - 3' [配列番号 2] を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いた Hot Start 法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2  $\mu$ L、2.5mM dNTP 溶液 3  $\mu$ L、12.5  $\mu$ M プライマー溶液各 2.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水 10  $\mu$ L を混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/mL) を 1  $\mu$ L、10xLA PCR Buffer 3  $\mu$ L、2.5mM dNTP 溶液 1  $\mu$ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ L を混合した。調製した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を 1 個添加し、70 $^{\circ}$ C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95 $^{\circ}$ C で 2 分間処理した。更に、95 $^{\circ}$ C で 15 秒間、68 $^{\circ}$ C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72 $^{\circ}$ C で 8 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、p 3 8 M A P キナーゼ遺伝子を含む 1.1 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、p T 7 Blue-T vector (宝酒造) に挿入することによりプラスミド pHP 3 8 を作製した。

プラスミド pFASTBAC1 (CIBCOBRL) の 4.8 kb XhoI - KpnI 断片と上記プラスミド pHP 3 8 の 1.1 kb XhoI - KpnI 断片とを連結し、プラスミド pFBHP 3 8 を作製した。

プラスミド pFBHP 3 8 及び BAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストック BAC-HP 3 8 を調製した。

## (2) ヒトMKK 3 遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK 3 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Derijard, B. らの報告 (Science 267 (5198), 682-685 (1995)) のMKK 3 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット MKK-U : 5' -ACAAGAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATCATTTCCAAGCCACCCGCGACCCCAA-3' [配列番号3] 及び MKK-L : 5' -TCCCGTCTAGACTATGAGTCTTCTCCCAGGAT-3' [配列番号4] を用いたPCR法により行った。

PCR反応はAmpl i Wax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2  $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液3  $\mu$ L、12.5  $\mu$ Mプライマー溶液各2.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水10  $\mu$ Lを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓cDNA (1ng/mL) を1  $\mu$ L、10xLA PCR Buffer 3  $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液1  $\mu$ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水24.5  $\mu$ Lを混合した。調製した下層混液にAmpl i Wax PCR Gem 100 (宝酒造) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。更に、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、MKK 3 遺伝子を含む1.0kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入し、プラスミドpHMKK 3を得た。

MKK 3 を構成的活性型 (189番目のSerをGlu、193番目のThrをGlu) に変異させるためにプライマーセット SER-U : 5' -GGCTACTTGGTGGACGAGGTGGCCAAGGAGATGGATGCCGGCTGC-3' [配列番号5] 及び SER-L : 5' -GCAGCCGGCATCCATCTCCTTGGCCACCTCGTCCACCAAGTAGCC-

3'〔配列番号6〕を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene) により変異を導入し、pcaMKK3を得た。

5 プラスミドpFASTBAC1 (CIBCOBRL) の4.8kb EcoRI-XbaI断片と上記プラスミドpcaMKK3の1.0kb EcoRI-XbaI断片を連結し、プラスミドpFBcaMKK3を作製した。

プラスミドpFBcaMKK3とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-caMKK3を調製した。

10 (3) 活性型p38MAPキナーゼの調製

Sf-21細胞を $1 \times 10^6$  cells/mLとなるように100mL Sf-900II SFM培地 (GIBCOBRL) に播種した後、27℃で24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38とBAC-caMKK3をそれぞれ0.2mL添加した後、更に48時間培養した。

15 培養液から遠心分離 (3000rpm、10min) により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10mL Lysis buffer (25mM HEPES (pH7.5), 1% TritonX, 130mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM DTT, 25mM  $\beta$ -glycerophosphate, 20mM leupeptin, 1mM APMSF, 1mM Sodium orthovanadate) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYTRON) で20000rpm、2分間処理を2回行うことで細胞を破碎した。遠心分離 (40000rpm、45分間) して得た上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel (イーストマン・ケミカル社) を用いて、活性型p38MAPキナーゼを精製した。

25 (4) 酵素阻害活性の測定

260ngの活性型p38MAPキナーゼ及び1 $\mu$ gのMyelin Basic Proteinを含む37.5 $\mu$ L反応溶液 (25mM HEPES (pH7.5), 10mM Magnesium Acetate) にDMSOに溶

- 解した供試化合物を2.5  $\mu$ L添加した後、30℃で5分間保温した。ATP溶液(2.5  $\mu$ M ATP, 0.1  $\mu$ Ci [ $g^{-32}P$ ] ATP)を10  $\mu$ L添加することにより反応を開始した。30℃で60分間反応させた後、20% TCA溶液を50  $\mu$ L添加することで反応を停止した。反応溶液を0℃、20分間放置した後、セルハーベスター(パッカードジャパン)を用いて、GF/C filter(パッカードジャパン)に酸不溶画分をトランスファーし、250mM  $H_3PO_4$ で洗浄した。45℃で60分間乾燥させた後、Microscint 0(パッカードジャパン)を40  $\mu$ L添加し、トップカウント(パッカードジャパン)で放射活性を測定した。 $^{32}P$ の酸不溶画分への取り込みを50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度( $IC_{50}$ 値)をPRISM2.01(グラフパッドソフトウェア社)にて算出した。結果を表45に示す。

〔表45〕

参考例A化合物番号	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)
13-14	0.086
13-15	0.081
13-16	0.060
13-70	0.026
13-74	0.63

## 参考例C2

TNF $\alpha$ 産生阻害活性の測定

- 1%非働化ウシ胎児血清(ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、国名:アメリカ)及び10mM HEPES(pH7.5)を含むPRMI1640培地(ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製)で培養したTHP-1細胞を96ウェルプレートへ $1 \times 10^5$  cells/wellとなるように播種した後、DMSOに溶解した供試化合物を1  $\mu$ L添加した。37℃で1時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS(和光純薬)を最終濃度5  $\mu$ g/mLとなるように添

加した。37℃で4時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中のTNF- $\alpha$ 濃度をELISA (R&D Systems社、Quantikine Kit) により測定した。TNF- $\alpha$ 産生を50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>値) をPRISM2.01 (グラフィックパッド ソフトウェア社) にて算出した。結果を表46に示す。

[表46]

参考例A化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
13-16	0.14
13-70	0.18
23-60	0.046

以上の結果より、化合物(I)は優れたp38MAPキナーゼ阻害作用及びTNF- $\alpha$ 産生阻害作用を有することがわかる。

- 10 以下の参考例Dは、WO00/64894号公報の実施例に従って製造することができる。

参考例D1 [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 15 参考例D2 N-[4-[2-ベンゾイルアミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

参考例D3 N-[4-(4-メトキシフェニル)-5-[2-[(3-ピリジルカルボニルアミノ)]-4-ピリジル]-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

参考例D4 N-[4-[2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

- 20 参考例D5 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

参考例D6 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンジルアミン

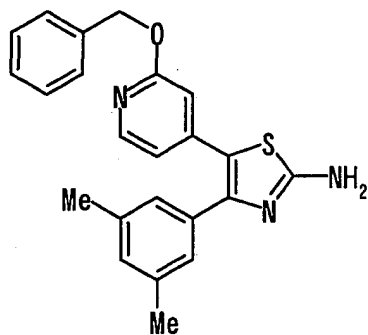
参考例D7 N-[4-[2-アミノ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-

5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド塩酸塩

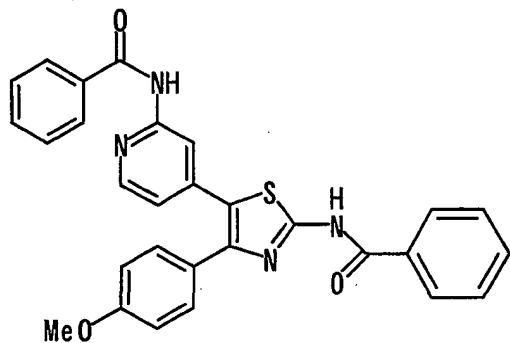
参考例D 8 N- [4- [2-アミノ-4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] ベンジルアミン二塩酸塩

参考例D 1ないし6で得られた化合物の構造式を以下に示す。

5 参考例D 1

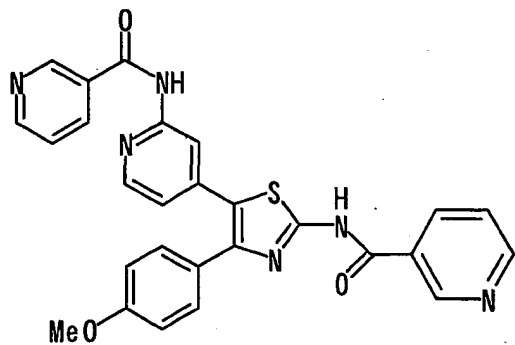


参考例D 2



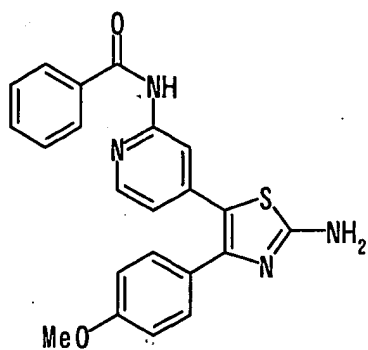
10

参考例D 3

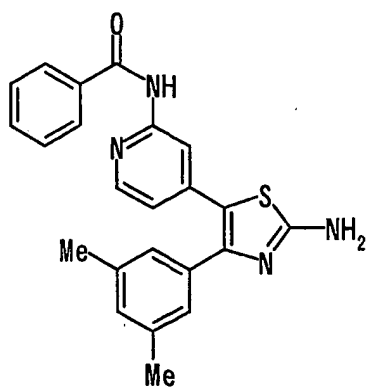




参考例D 4

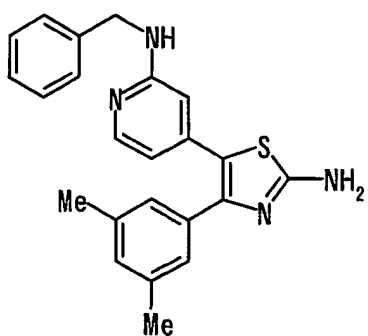


参考例D 5



5

参考例D 6



10 参考例D 9 N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド

参考例D 10 N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アセトアミド

参考例D 11 N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルアミノ-1,3-チアゾ

ール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D 1 2 N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D 1 3 N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D 1 4 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D 1 5

参考例D化合物 1 5 - 1 : N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 1 5 - 2 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 1 5 - 3 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 1 5 - 4 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 1 5 - 5 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 1 5 - 6 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D 1 6

参考例D化合物 1 6 - 1 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 1 6 - 2 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 1 6 - 3 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド

参考例D化合物 1 6 - 4 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チ

アゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3- (4-フルオロフェニル) プロピオンアミド

参考例D化合物 16-5 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -4-フェニルブチルアミド

参考例D化合物 16-6 : N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -5-フェニルバレルアミド

参考例D化合物 16-7 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 16-8 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

10 参考例D化合物 16-9 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 16-10 : N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 16-11 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 16-12 : N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 16-13 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 16-14 : N- [4- [2- (2-クロロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 16-15 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

参考例D化合物 16-16 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 16-17 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-2-チオフェンカルボキサミド

参考例D化合物 16-18 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-2-ナフトアミド

参考例D 17 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-メチルフェニルアセトアミド

参考例D 18 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド

10 参考例D 19

参考例D化合物 19-1 : N-ベンジル-N-[4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-2 : N-ベンジル-N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

15 参考例D化合物 19-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 19-4 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 19-5 : N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-6 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 19-7 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン

25 参考例D化合物 19-8 : N-ベンジル-N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-9 : N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 19-10 : N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 19-11 : N-ベンジル-N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

5 参考例D化合物 19-12 : N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 19-13 : N-[4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル

10 ) アミン

参考例D化合物 19-14 : N-ベンジル-N-[4-[2-(2-クロロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-15 : N-[4-[2-(2-クロロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) ア

15 ミン

参考例D化合物 19-16 : N-[4-[2-(2-クロロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン

20 参考例D化合物 19-17 : N-ベンジル-N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 19-18 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-フェニルエチル) アミン

25 参考例D化合物 19-19 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 19-20 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N-(2-ナフチルメチル

) アミン

参考例D 2 0

N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド

5 参考例D 2 1

参考例D化合物 2 1 - 1 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド

参考例D化合物 2 1 - 2 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド

参考例D化合物 2 1 - 3 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-チオフェンカルボキサミド

15 参考例D化合物 2 1 - 4 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -2-ナフトアミド

参考例D化合物 2 1 - 5 : N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 2 1 - 6 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン

参考例D化合物 2 1 - 7 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-ナフチルメチル) アミン

25 参考例D 2 2 N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-ベンジルアミン

参考例D 2 3

参考例D化合物 2 3 - 1 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チ

アゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (4-メトキシベンジル) アミン

参考例D化合物 2 3 - 2 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-メトキシベンジル) アミン

参考例D化合物 2 3 - 3 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-メトキシベンジル) アミン

参考例D化合物 2 3 - 4 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (4-クロロベンジル) アミン

参考例D化合物 2 3 - 5 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-クロロベンジル) アミン

10 参考例D化合物 2 3 - 6 : (R) -N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (1-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 2 3 - 7 : (S) -N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (1-フェニルエチル) アミン

15 参考例D化合物 2 3 - 8 : N- [4- [2-アミノ-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-ベンジル-N-メチルアミン

参考例D 2 4 N- [4- [2-アミノ-4- (3-メトキシフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N-ベンジルアミン

参考例D 2 5

20 参考例D化合物 2 5 - 1 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 2 5 - 2 : N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

25 参考例D化合物 2 5 - 3 : N-ベンジル-N-メチル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン

参考例D化合物 2 5 - 4 : N-メチル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-

メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン

参考例D化合物 25-5 : N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-チエニルメ

5 チル) アミン

参考例D 26

4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -5- (2-フェニルチオ-4-ピリジル) -1,3-チアゾール

参考例D 27 5- (2-ペンジルチオ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -2-

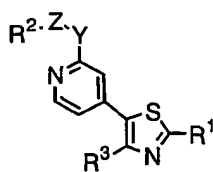
10 (4-メチルスルホニルフェニル) -1,3-チアゾール

参考例D 28 4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -5- (2-フェニルスルホニル-4-ピリジル) -1,3-チアゾール

上記の参考例D 9～28で製造された化合物を表47～表52に示す。

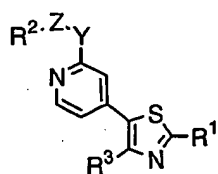


〔表 4 7〕



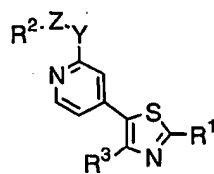
参考例D化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
9		-CO-	-NH-	-NHCOMe		238-241
10		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NHCOMe		217-219
11		-CO-	-NH-	-NHMe		237-241
12		-CO-	-NH-	-NH <sub>2</sub>		216-217
13		-CO-	-NH-	-Me		134-135
14		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-			187-190
15-1		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-Me		118-120
15-2		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		107-108
15-3		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		109-111
15-4		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		92-93
15-5		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-			141-142
15-6		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-			205-206
16-1		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		113-114
16-2		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		126-127

〔表 4 8〕



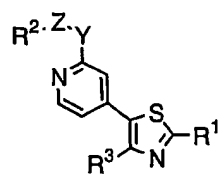
参考例D化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
16-3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		137-138
16-4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		116-117
16-5		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		92-93
16-6		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		86-87
16-7		-CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		非晶状粉末
16-8		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		103-104
16-9		-CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		非晶状粉末
16-10		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		77-78
16-11		-CO-	-NH-			126-128
16-12		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-			169-171
16-13		-CO-	-NH-			138-140
16-14		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-			156-158
16-15		-CO-	-NH-			180-182
16-16		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-			174-175

〔表 4 9〕



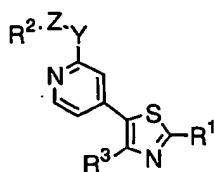
参考例D化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
16-17		-CO-	-NH-			145-147
16-18		-CO-	-NH-			184-186
17		-CH <sub>2</sub> CO-	-NMe-	-CH <sub>2</sub> Me		75-76
18		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NMe-	-CH <sub>2</sub> Me		油状物
19-1		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-Me		132-133
19-2		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		106-107
19-3		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		97-98
19-4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		52-53
19-5		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		油状物
19-6		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		油状物
19-7		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		油状物
19-8		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		油状物
19-9		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		油状物

〔表 5 0〕



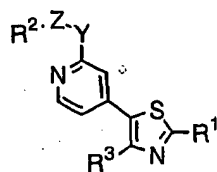
参考例D化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
19-10		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		油状物
19-11		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			143-146
19-12		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-			97-98
19-13		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-			110-112
19-14		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			84-86
19-15		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-			113-114
19-16		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-			101-102
19-17		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			134-136
19-18		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-			137-139
19-19		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-			106-107
19-20		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			144-145
20		-CO-	-NH-			212-214

〔表 5 1〕



参考例D化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
21-1		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-			244-245
21-2		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO-	-NH-			236-237
21-3		-CO-	-NH-			199-201
21-4		-CO-	-NH-			231-233
21-5		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			148-150
21-6		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NH-			167-168
21-7		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			167-168
22		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		178-179
23-1		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		183-184
23-2		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		152-154
23-3		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		158-159
23-4		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		182-183
23-5		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		180-181
23-6		-CHMe- (R)	-NH-	-NH <sub>2</sub>		94-98

〔表 5 2〕



参考例D化合物	R <sup>2</sup>	Z	Y	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
23-7		-CHMe- (S)	-NH-	-NH <sub>2</sub>		93-96
23-8		-CH <sub>2</sub> -	-NMe-	-NH <sub>2</sub>		138-140
24		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NH <sub>2</sub>		217-218
25-1		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NH-			174-176
25-2		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			155-158
25-3		-CH <sub>2</sub> -	-NMe-			165-166
25-4		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-NMe-			116-117
25-5		-CH <sub>2</sub> -	-NH-			107-109
26		-	-S-			116-118
27		-CH <sub>2</sub> -	-S-			182-185
28		-	-SO <sub>2</sub> -			126-128

## 参考例 E 1

	(1) 参考例 D 1 の化合物	50 mg
	(2) ラクトース	34 mg
	(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
5	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
	計	120 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

## 10 参考例 E 2

	(1) 参考例 D 化合物 16-1	10.0 mg
	(2) 乳糖	60.0 mg
	(3) コーンスターチ	35.0 mg
	(4) ゼラチン	3.0 mg
15	(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

参考例 D 化合物 16-1 10.0 mg と乳糖 60.0 mg およびコーンスターチ 35.0 mg の混合物を 10% ゼラチン水溶液 0.03 ml (ゼラチンとして 3.0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

20

## 参考例 E 3

	(1) 参考例 D 化合物 16-1	10.0 mg
	(2) 乳糖	70.0 mg
25	(3) コーンスターチ	50.0 mg
	(4) 可溶性デンプン	7.0 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

参考例 D 化合物 16-1 10.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶

性デンプンの水溶液 0.07 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0 mg およびコーンスターチ 50.0 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

#### 参考例 E 4

- |   |                  |             |
|---|------------------|-------------|
| 5 | (1) 参考例 D 化合物 18 | 5.0 mg      |
|   | (2) 食塩           | 20.0 mg     |
|   | (3) 蒸留水          | 全量 2 ml とする |

参考例 D 化合物 18 5.0 mg および食塩 20.0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。

- 10 アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

#### 参考例 F 1

遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Cold Spring Harbor Laboratory 刊、1989 年) に記載の方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

- 15 1) ヒトアデノシン A<sub>3</sub> 受容体のクローニング

ヒト脳 cDNA から PCR 法でアデノシン A<sub>3</sub> 受容体遺伝子のクローニングを行った。1 ng の脳 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Salvatore らが報告 (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 90:10365-10369, 1993) しているアデノシン A<sub>3</sub> 受容体遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット 5'-CGCCT  
20 CTAGACAAGATGCCCAACAACAGCACTGC-3' [配列番号 7] と

5'-CGGGGTCGACACTACTCAGAATTCTTCTCAATGC-3' [配列番号 8] を、それぞれ 50 pmol ずつ添加し、TaKaRa LA PCR Kit Ver. 2 (宝酒造) を使用して、PCR 反応を DNA サーマルサイクラー 480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を35サイクル)。

- 25 得られた PCR 産物をアガロースゲル電気泳動し、1.0 kb の DNA 断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、アデノシン A<sub>3</sub> 受容体遺伝子をクローニングした。

次に、得られたプラスミドを、制限酵素 Xba I (宝酒造) で消化した後、T



4 DNA ポリメラーゼ（宝酒造）処理により末端平滑化し、更に、S a l I（宝酒造）で消化し、アデノシンA<sub>3</sub>受容体遺伝子の断片を得た。

## 2) ヒトアデノシンA<sub>3</sub>受容体発現用プラスミドの作製

特開平5-076385号公報に記載のpTB1411に由来するSR $\alpha$ プロモーターをB g l I I（宝酒造）で消化して平滑化して、E c o R I（宝酒造）で消化したp C Iベクター（プロメガ）にDNA Ligation kit（宝酒造）で連結して、p C I-SR $\alpha$ を作製した。次に、このp C I-SR $\alpha$ をC l a I（宝酒造）で消化後、T4 DNA ポリメラーゼ（宝酒造）処理により末端平滑化した。その一方で、p G F P-C1（東洋紡）をB s u 3 6 I（第一化学薬品）で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ（宝酒造）処理により末端平滑化し、1.63 kbのDNA断片を得、両者をDNA Ligation kit（宝酒造）で連結し、大腸菌J M 1 0 9のコンピテントセル（宝酒造）を形質転換することでプラスミドpMSR $\alpha$ neoを得た。

次に、pMSR $\alpha$ neoをE c o R I（宝酒造）で消化した後、T4 DNA ポリメラーゼ（宝酒造）処理により末端平滑化し、更に、S a l I（宝酒造）で消化して得られた5.4 kb DNA断片と上記1)で得られたアデノシンA<sub>3</sub>受容体遺伝子の断片を混合し、DNA Ligation kit（宝酒造）で連結して、大腸菌J M 1 0 9のコンピテントセル（宝酒造）を形質転換することでプラスミドpA<sub>3</sub>SR $\alpha$ を得た。

## 20 3) ヒトアデノシンA<sub>3</sub>受容体発現用プラスミドのCHO (d h f r<sup>-</sup>)細胞への導入と発現

10% ウシ胎児血清（ライフテックオリエンタル）を含むハムF12培地（日本製薬）でティッシュカルチャーフラスコ750 mL（ベクトンディキンソン）で生育させたCHO (d h f r<sup>-</sup>)細胞を0.5 g/Lトリプシン-0.2 g/L EDTA（ライフテックオリエンタル）で剥がした後、細胞をPBS（ライフテックオリエンタル）で洗浄して遠心（1000 rpm, 5分）し、PBSで懸濁した。

次に、ジーンパルサー（バイオラッド社）を用いて、下記の条件に従って、D

- NAを細胞に導入した。即ち、0.4 cmギャップのキュベットに、 $8 \times 10^6$  個の細胞と10  $\mu$ gのヒトアデノシンA<sub>3</sub>受容体発現用プラスミドpA<sub>3</sub>SR $\alpha$ を加え、0.8 mL容量で、電圧0.25 kV、キャパシタンス960  $\mu$ F下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養し、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン（ライフテックオリエンタル）を500  $\mu$ g/mLになるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 $10^4$ 細胞/mLとなるように希釈して96ウェルプレート（ベクトンディキンソン）に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。
- 次に、得られたジェネティシン耐性株を24ウェルプレート（ベクトンディキンソン）で培養した後、耐性株の中からアデノシンA<sub>3</sub>受容体発現細胞を選択した。即ち、50 pMの $^{125}$ I-AB-MECA（アマーシャム）をリガンドとして添加したアッセイバッファーI（0.1% BSA, 0.25 mM PMSF, 1  $\mu$ g/mL ペプスタチンと20  $\mu$ g/mL ロイペプチンを含む）HBS S（和光純薬）中で1時間反応を行い、アッセイバッファーIで洗浄後、 $\gamma$  カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、A<sub>3</sub>AR/CHO株を選択した。

#### 4) アデノシンA<sub>3</sub>受容体発現細胞の細胞膜画分の調製

- 上記3) で得られたA<sub>3</sub>AR/CHO株を、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で2日間培養した後、0.02% EDTA含有PBSで剥がし、遠心分離で細胞を回収し、アッセイバッファーII（50 mM トリス-塩酸（pH 7.5）, 1 mM EDTA, 10 mM 塩化マグネシウム, 0.25 mM PMSF, 1  $\mu$ g/mL ペプスタチン, 20  $\mu$ g/mL ロイペプチン）に懸濁し、ポリトロンホモジナイザー（モデルPT-3000, KINEMATICA AG）にて20,000 rpmで20秒間を3回、処理することにより細胞を破碎した。細胞破碎後、2,000 rpmで10分間遠心分離して、膜画分を含む上清を得た。この上清を超遠心機（モデルL8-70M, ローター70Ti, ベックマン）30,000 rpmで1時間遠心分離して、膜画分を含む沈殿物を得

た。

次に、沈殿物を  $2 \text{ unit/mL}$  アデノシンデアミナーゼ（ベーリンガー・マンハイム）を含むアッセイバッファー II に懸濁して、 $30^\circ\text{C}$  で 30 分間処理した後、再度、上記と同様にして遠心分離し膜画分を含む沈殿物を得た。

5 5) アデノシン  $A_3$  受容体結合実験

96 ウェルマイクロプレートに、上記 4) で得られた  $100 \mu\text{g/mL}$  の膜画分と各濃度の被検化合物とを含んだアッセイバッファー II に、リガンドである  $[^3\text{H}]$ -NECA（アマーシャム）を  $10 \text{ nM}$  になるように添加し、室温で 1 時間反応した。次に、セルハーベスター（パッカード）を使用して反応液を濾過  
10 することで膜画分をユニフィルター GF/C（パッカード）に移し、冷却した  $50 \text{ mM Tris}$  バッファー（ $\text{pH} 7.5$ ）で 3 回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ 0（パッカード）をフィルターに加え、トップカウンター（パッカード）で放射活性を計測し、 $[^3\text{H}]$ -NECA の膜画分への結合量を 50 % に減少させるのに必要な被検化合物の濃度（ $\text{IC}_{50}$ ）を PRISM 2.01（  
15 グラフパッド ソフトウェア）にて算出した。

その結果、参考例 D1 の化合物の  $\text{IC}_{50}$  値は  $11.6 \text{ nM}$  であった。化合物（II）は優れたアデノシン  $A_3$  受容体に対する親和性を有することがわかる。

参考例 F2

以下に記載の遺伝子操作法は、成書（Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、ColdSpring Harbor Laboratory、1989 年）に記載されている方法又は試薬の  
20 添付プロトコールに記載の方法に従った。

（1）ヒト p38 MAP キナーゼ遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト p38 MAP キナーゼ遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA（東洋紡, Q  
25 UICK-Clone cDNA）を鋳型とし、Han らの報告（Science 265 (5173), 808-811 (1994)）の p38 MAP キナーゼ遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット P38-U:  $5' - \text{ACCACTCGAGATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGTCTCAGGAGAGGCCACGTTCT}$

ACC-3'〔配列番号9〕及びPAG-L:5'-ACCCGGTACCAC  
CAGGTGCTCAGGACTCCATCTCT-3'〔配列番号10〕を用  
いたPCR法により行った。

PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造)を用いたH  
ot Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buff  
er 2 $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液3 $\mu$ L、12.5 $\mu$ Mプライマー溶液  
各2.5 $\mu$ L、滅菌蒸留水10 $\mu$ Lを混合した。上層混液としては、鋳型として  
ヒト心臓cDNA (1ng/mL)を1 $\mu$ L、10xLA PCR Buffe  
r 3 $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液1 $\mu$ L、TaKaRa LA Taq DN  
A polymerase (宝酒造) 0.5 $\mu$ L、滅菌蒸留水24.5 $\mu$ Lを混  
合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造  
)を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPC  
Rの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキ  
ンエルマー社)にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で1  
5秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理  
した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、p38MAP  
キナーゼ遺伝子を含む1.1kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7B  
lue-T vector (宝酒造)に挿入することによりプラスミドpHP3  
8を作製した。

プラスミドpFASTBAC1 (GIBCOBRL)の4.8kb XhoI  
-KpnI断片と上記プラスミドpHP38の1.1kb XhoI-Kpn断  
片とを連結し、プラスミドpFBHP38を作製した。

プラスミドpFBHP38及びBAC-TO-BAC Baculoviru  
s Expression System (GIBCOBRL)を用いて組換え  
バキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38を調製した。

## (2) ヒトMKK3遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK3遺伝子のクローニングは、腎臓cDNA (東洋紡, QUICK-Clone c  
DNA)を鋳型とし、Derijard, B.らの報告 (Science 267 (5198), 682-685 (1995

)) のMKK3遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット MKK-U  
: 5' -ACAAGAATTCATAACATATGGCTCATCATCAT  
CATCATCATTTCCAAGCCACCCGACCCCAA-3' [配列  
番号11] 及び MKK-L: 5' -TCCCGTCTAGACTATGAGT  
5 CTTCTCCCAGGAT-3' [配列番号12] を用いたPCR法により  
行った。

PCR反応はAmpliwax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたH  
ot Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buff  
er 2  $\mu$ l、2.5mM dNTP溶液3  $\mu$ L、12.5  $\mu$ Mプライマー溶液  
10 各2.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水10  $\mu$ Lを混合した。上層混液としては、鋳型として  
ヒト腎臓cDNA (1ng/mL) を1  $\mu$ L、10xLA PCR Buffe  
r 3  $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液1  $\mu$ L、TaKaRa LA Taq D  
NA polymerase (宝酒造) 0.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水24.5  $\mu$ Lを  
混合した。調製した下層混液にAmpliwax PCR Gem 100 (宝酒  
15 造) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPC  
Rの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキ  
ンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で1  
5秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理  
した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、MKK3遺伝  
20 子を含む1.0kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T  
vector (宝酒造) に挿入し、プラスミドpHMKK3を得た。

MKK3を構成的活性型 (189番目のSerをGlu、193番目のThr  
をGlu) に変異させるためにプライマーセット SER-U: 5' -GGCT  
ACTTGGTGGACGAGGTGGCCAAGGAGATGGATGCCG  
25 GCTGC-3' [配列番号13] 及び SER-L: 5' -GCAGCCGG  
CATCCATCTCCTTGGCCACCTCGTCCACCAAGTAGC  
C-3' [配列番号14] を用いて、QuikChange Site-Di  
rected Mutagenesis Kit (Stratagene) によ

り変異を導入し、p c aMKK 3を得た。

プラスミドpFASTBAC1 (GIBCOBRL) の4.8 kb EcoRI-XbaI断片と上記プラスミドp c aMKK 3の1.0 kb EcoRI-XbaI断片を連結し、プラスミドpFB c aMKK 3を作製した。

- 5    プラスミドpFB c aMKK 3とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC- c aMKK 3を調製した。

### (3) 活性型p 38MAPキナーゼの調製

- Sf-21細胞を $1 \times 10^6$  cells/mLとなるように100ml Sf-900II SFM培地 (GIBCOBRL) に播種した後、27℃で24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP 38とBAC- c aMKK 3をそれぞれ0.2 mL添加した後、さらに48時間培養した。培養液から遠心分離 (3000 rpm、10 min) により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10 mL Lysis buffer
- 15    (25 mM HEPES (pH 7.5), 1% Triton X, 130 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 25 mM  $\beta$ -glycerophosphate, 20 mM leupeptin, 1 mM APMSF, 1 mM Sodium orthovanadate) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYTRON) で20000 rpm、2分間処理を2回行うことで細胞を破碎した。遠心分離 (40000 rpm、45分間) して得た上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel (イーストマン・ケミカル社)
- 20    ) を用いて、活性型p 38MAPキナーゼを精製した。

### (4) p 38MAPキナーゼ阻害活性の測定

- 260 ngの活性型p 38MAPキナーゼ及び1  $\mu$ gのMyelin Basic Proteinを含む37.5  $\mu$ L反応溶液 (25 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM Magnesium Acetate) にDMSOに溶解した供試化合物を2.5  $\mu$ L添加した後、30℃で5分間保温した。ATP溶液 (2.5  $\mu$ M ATP, 0.1  $\mu$ Ci [ $g$ - $^{32}$ P] ATP) を10  $\mu$ L添加す
- 25

ることにより反応を開始した。30℃で60分間反応させた後、20% TCA 溶液を50  $\mu$ L 添加することで反応を停止した。反応溶液を0℃、20分間放置した後、セルハーベスター（パッカードジャパン）を用いて、GF/C filter（パッカードジャパン）に酸不溶画分をトランスファーし、250mM  $H_3PO_4$  で洗浄した。45℃で60分間乾燥させた後、Microscint 0（パッカードジャパン）を40  $\mu$ L 添加し、トップカウント（パッカードジャパン）で放射活性を測定した。 $^{32}P$  の酸不溶画分への取り込みを50% 阻害するのに必要な供試化合物の濃度（ $IC_{50}$  値）をPRISM2.01（グラフパッドソフトウェア社）にて算出した。

10 結果を表53に示す。

〔表53〕

参考例D番号	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)
1	0.43
2	0.063
3	0.023
4	0.020
5	0.029
6	0.023

これより、化合物（II）は優れたp38MAPキナーゼ阻害活性を有することがわかる。

#### 参考例F3

15 TNF- $\alpha$  産生阻害活性の測定

1%非働化ウシ胎児血清（ライフテクノロジー社（Life Technologies, Inc.）製、国名：アメリカ）及び10mM HEPES（pH7.5）を含むPRMI1640培地（ライフテクノロジー社（Life Technologies, Inc.）製）で培養したTHP-1細胞を96ウェルプレートへ $1 \times 10^5$  cells/wellとなるように播種した後、DMSOに

20

溶解した供試化合物を  $1 \mu\text{L}$  添加した。  $37^\circ\text{C}$  で 1 時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS（和光純薬）を最終濃度  $5 \mu\text{g}/\text{mL}$  となるように添加した。  $37^\circ\text{C}$  で 4 時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中の  $\text{TNF}\alpha$  濃度を ELISA（R&D Systems 社、Quantikine Kit）により測定した。  $\text{TNF}\alpha$  産生を 50% 阻害するのに必要な供試化合物の濃度（ $\text{IC}_{50}$  値）を PRISM2.01（グラフパッド ソフトウェア社）にて算出した。

結果を表 5 4 に示す。

〔表 5 4〕

参考例 D 番号	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
3	0.026
4	0.014
5	0.020
6	0.140

これより、化合物 (II) は優れた  $\text{TNF}-\alpha$  産生阻害活性を有することがわかる。

#### 参考例 G 1

##### 1-ブロモ-3-エチルベンゼン

3-エチルアニリン (10.0 g, 82.5 mmol) の 50% 硫酸水溶液 (43.6 g) に  $0^\circ\text{C}$  で重硝酸ナトリウム (6.83 g, 99.0 mmol) の水溶液 (16.5 mL) を 30 分かけて滴下した。得られた反応混合物を  $0^\circ\text{C}$  で 45 分間かき混ぜた。このジアゾニウム塩の溶液を、ゆるやかに加熱還流している臭化銅(I) (12.4 g, 86.6 mmol) の 48% 臭化水素酸溶液 (82.5 mL) に少しずつ加えた。加えた後、反応混合物を 30 分間加熱還流した。反応混合物を室温に冷やしてエーテルで抽出した。抽出液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、ろ過、乾燥して濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル = 20 : 1）で精製して表題化合物 6.13 g (収率 40%) を得た。



油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.23 (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.63 (2H, q,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.11–7.20 (2H, m), 7.28–7.38 (2H, m).

#### 参考例 G 2

- 5 参考例 G 1 に準じ、3-エチルアニリンの代わりに、3-(1-メチルエチル)アニリンを用いて下記の参考例 G 化合物 2 を合成した。

参考例 G 化合物 2 : 1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン

油状物。

- 10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.24 (6H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.77–2.99 (1H, m), 7.03–7.16 (2H, m), 7.27–7.34 (1H, m), 7.37 (1H, s).

#### 参考例 G 3

##### 3-エチル安息香酸

- 15 アルゴン雰囲気下、1-ブロモ-3-エチルベンゼン(5.1 g, 28 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(45 mL)を、マグネシウム片(0.74 g, 31 mmol)のテトラヒドロフラン混合物(5.0 mL)に滴下し、そのまま 30 分間かき混ぜた。粉碎したドライアイスに反応混合物を加えてそのまま 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1)で精製して表題化合物 3.87 g(収率 93%)を得た。

- 20 油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.28 (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.73 (2H, q,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.34–7.50 (2H, m), 7.92–7.98 (2H, m).

#### 参考例 G 4

- 25 参考例 G 3 に準じ、1-ブロモ-3-エチルベンゼンの代わりに、1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン、1-ブロモ-4-フルオロ-3-メチルベンゼンをそれぞれ用いて下記の参考例 G 化合物 4-1 および 4-2 を合成した。

参考例 G 化合物 4-1 : 3-(1-メチルエチル)安息香酸

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.29 (6H, d, J = 7.0 Hz), 2.98-3.06 (1H, m), 7.38-7.54 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

参考例 G 化合物 4-2 : 4-フルオロ-3-メチル安息香酸

融点 165-167°C。

5 参考例 G 5

3-エチルベンゾイルクロリド

3-エチル安息香酸 (9.40 g, 62.6 mmol) を 0°C で塩化チオニル (45 mL) にゆっくり加え、N,N-ジメチルホルムアミド (3 滴) を滴下した。得られた反応混合物をそのまま 2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 G 6

参考例 G 5 に準じ、3-エチル安息香酸の代わりに、3-(1-メチルエチル)安息香酸、4-フルオロ-3-メチル安息香酸、4-シクロヘキシル安息香酸および 3,5-ジメチル安息香酸をそれぞれ用いて下記の参考例 G 化合物 6-1 ~ 6-4 を合成した。

参考例 G 化合物 6-1 : 3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 G 化合物 6-2 : 4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 G 化合物 6-3 : 4-シクロヘキシルベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 G 化合物 6-4 : 3,5-ジメチルベンゾイルクロリド

沸点 82-85°C (933 Pa)。

参考例 G 7

N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

プロピレンイミン (12 mL, 0.15 mol) のテトラヒドロフラン (160 mL) 溶液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液に加えた。この混合物に 0°C で 4-クロロベンゾイルクロリド (25 g, 0.14 mol) を滴下した。滴下終了後、更に 30 分撹拌した。反応混合

物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 25 g(収率 89%)を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5Hz), 2.15 (1H, d, J= 2.9Hz), 2.51-2.6  
5 6 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m).

参考例 G 8

参考例 G 7 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-クロロベンゾ  
イルクロリド、3-メチルベンゾイルクロリド、3,5-ジメチルベンゾイルクロリド  
、4-フルオロベンゾイルクロリド、ベンゾイルクロリド、3-ブロモベンゾイルク  
10 ロリド、4-(メチルチオ)ベンゾイルクロリド、2-チオフェンカルボニルクロリド  
、3-プロピルベンゾイルクロリド、3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、  
3-エチルベンゾイルクロリド、3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-フル  
オロ-3-メチルベンゾイルクロリド、3-フルオロベンゾイルクロリド、3-メトキ  
シベンゾイルクロリドおよび 4-メトキシベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、  
15 下記の参考例 G 化合物 8-1 ~ 8-16 を合成した。

参考例 G 化合物 8-1 : N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.1Hz), 2.17 (1H, d, J= 3.3Hz), 2.53-2.6  
8 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J= 7.7, 8.1Hz), 7.53 (1H, ddd, J= 1.5, 2.2, 8.1  
20 Hz), 7.90 (1H, dt, J= 7.7, 1.5Hz), 8.00 (1H, dd, J= 1.5, 2.2Hz).

参考例 G 化合物 8-2 : N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.3Hz), 2.41 (3H  
、s), 2.51-2.66 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m).  
25 参考例 G 化合物 8-3 : N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5Hz), 2.13 (1H, d, J= 3.7Hz), 2.37 (6H  
、s), 2.47-2.62 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.64 (2H, s).

参考例G化合物8-4 : N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 2.14-2.15 (1H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m).

5 参考例G化合物8-5 : N-ベンゾイルプロピレンイミン

油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 2.15 (1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 2.52-2.67 (2H, m), 7.40-7.61 (3H, m), 7.98-8.07 (2H, m).

参考例G化合物8-6 : N-(3-ブロモベンゾイル)プロピレンイミン

10 油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 2.16-2.18 (1H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 7.34 (1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.65-7.71 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, t,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).

参考例G化合物8-7 : N-[4-(メチルチオ)ベンゾイル]プロピレンイミン

15 油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.49 (3H, d,  $J = 6.0\text{Hz}$ ), 2.13 (1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 2.49-2.60 (5H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.90-7.96 (2H, m).

参考例G化合物8-8 : N-(2-チオフエンカルボニル)プロピレンイミン

油状物

20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.43 (3H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 2.56-2.72 (2H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m).

参考例G化合物8-9 : N-(3-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物

25  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 0.95 (3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 1.59-1.78 (2H, m), 2.14 (1H, d,  $J = 2.8\text{Hz}$ ), 2.52-2.74 (4H, m), 7.34-7.43 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

参考例G化合物8-10 : N-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.42 (3H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 2.20 (1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 2.56-2.67 (2H, m), 7.61 (1H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, s).

5 参考例G化合物 8-11 : N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.27 (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J = 2.9\text{Hz}$ ), 2.52-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.32-7.41 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

10 参考例G化合物 8-12 : N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.29 (6H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J = 3.7\text{Hz}$ ), 2.51-2.64 (2H, m), 2.87-3.10 (1H, m), 7.33-7.46 (2H, m), 7.84 (1H, dt,  $J = 7.0, 1.8\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, s).

15 参考例G化合物 8-13 : N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J = 3.4\text{Hz}$ ), 2.33 (3H, s), 2.51-2.61 (2H, m), 7.06 (1H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.81-7.90 (2H, m).

20 参考例G化合物 8-14 : N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 2.16 (1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 2.52-2.68 (2H, m), 7.25 (1H, ddd,  $J = 1.1, 2.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, ddd,  $J = 5.5, 7.7, 8.1\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, ddd,  $J = 1.5, 2.6, 8.1\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, ddd,  $J = 1.1, 1.5, 7.7\text{Hz}$ ).

25 参考例G化合物 8-15 : N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J = 2.9\text{Hz}$ ), 2.52-2.6

5 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, ddd,  $J = 1.1, 2.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J = 8.4, 7.3\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J = 1.5, 2.6\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, ddd,  $J = 1.1, 1.5, 7.3\text{Hz}$ ).

参考例G化合物8-16 : N-(4-メトキシフェニル)プロピレンイミン

5 油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.39 (3H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 2.11 (1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 2.50-2.63 (2H, m), 3.87 (3H, s), 6.94 (2H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ).

参考例G 9

2-フルオロ-4-メチルピリジン

10 ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 33巻, 1667-1675頁, 1990年に記載の方法に準じて合成した。

沸点  $82-86^\circ\text{C}$  (10kPa)。

参考例G 10

15 2-フェニルメチルオキシ-4-メチルピリジン

水素化ナトリウム(60%パラフィン分散物, 5.0 g, 120 mmol)をヘキサン(5 mL)で2回洗浄し、テトラヒドロフラン(200 mL)に懸濁した。この懸濁液にベンジルアルコール(14 g, 120 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を $0^\circ\text{C}$ で滴下し、室温に昇温して15分間かき混ぜた。この溶液に2-ブロモ-4-メチルピリジン(200 mL, 110 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液を加え、14時間加熱還流させた。反応混合物に水(200 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物を減圧下で蒸留し、表題化合物 13 g(収率 67%)を得た。

沸点  $116-118^\circ\text{C}$  (400 Pa)。

25  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.30 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 7.29-7.50 (5H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ).

参考例G 11

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン

シンセシス (Synthesis), 877-882頁, 1996年あるいはジャーナル  
オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry), 61  
巻, 4810-4811頁, 1996年に記載の方法に従って合成した。

#### 参考例 G 1 2

##### 5 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン(44 mL, 0.31 mol)の無水テトラヒ  
ドロフラン(300 mL)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6M n-ブチルリチウ  
ムヘキサン溶液(190 mL, 0.31 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、  
続いて 2-フルオロ-4-メチルピリジン(34.5 g, 0.31 mol)の無水テトラヒドロフ  
10 ラン(30 mL)溶液を加えた。反応混合物を-10℃で 30 分間かき混ぜた。反応溶液  
を-78℃に冷却し N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン(52 g, 0.30 mol)の  
無水テトラヒドロフラン(30 mL)溶液を滴下した。滴下終了後室温で 2 時間かき  
混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗  
い、乾燥後、溶媒を留去した。残さをイソプロピルエーテルから再結晶すること  
15 により表題化合物 35 g(収率 52%)を得た。

融点 66-67℃。

#### 参考例 G 1 3

参考例 G 1 2 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-  
(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレ  
20 ンイミンおよび N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下  
記の参考例 G 化合物 13-1 ~ 13-3 を合成した。

参考例 G 化合物 13-1 : 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)  
エタノン

油状物

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.86 (3H, s), 4.31 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.03-7.19 (2H,  
m), 7.31-7.59 (3H, m), 8.18 (1H, d, J= 5.6Hz).

参考例 G 化合物 13-2 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)  
エタノン

融点 100-101℃。

参考例G化合物 1 3 - 3 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン

融点 84-86℃。

5 参考例G 1 4

1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン

- ジイソプロピルアミン(112 mL)の無水テトラヒドロフラン(760 mL)溶液を-50℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(500 mL)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて 2,4-ルチジン (87.9 mL)の無水テトラヒドロフラン(76 mL)溶液を-30℃で滴下した。1 時間かき混ぜた後、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン(134 g)の無水テトラヒドロフラン(76 mL)溶液を-78℃で滴下した。滴下終了後-78℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を室温に昇温し、水(800 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。得られた残さをイソプロピルエーテル-ヘキサンで結晶化して
- 15 表題化合物 156 g(収率 91%)を得た。

融点 56-57℃。

参考例G 1 5

- 参考例G 1 4に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピレンイミンおよび N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例G化合物 1 5 - 1 および 1 5 - 2 を合成した。
- 20

参考例G化合物 1 5 - 1 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン

油状物。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 2.38 (6H, s), 2.54 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.98-7.10 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.06 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.60 (2H, s), 8.42-8.45 (1H, m).

参考例G化合物 1 5 - 2 : 2-(2-メチル-4-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)エ



タノン

融点 79-81℃。

参考例 G 1 6

参考例 G 1 4 および 1 5 に準じ、2,4-ルチジンの代わりに、 $\gamma$ -コリジンを用  
5 いて、下記の参考例 G 化合物 1 6 - 1 および 1 6 - 2 を合成した。

参考例 G 化合物 1 6 - 1 : 2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)  
エタノン

融点 46-48℃。

参考例 G 化合物 1 6 - 2 : 1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリ  
10 ジル)エタノン

融点 135-136℃。

参考例 G 1 7

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)  
エタノン

15 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン (20 g, 97 mmol) の無水  
テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を -78℃ に冷却し、かき混ぜながら 1.6M n-ブチ  
ルリチウムヘキサン溶液 (140 mL, 0.23 mol) を滴下した。滴下終了後 0℃ で 30 分  
間かき混ぜた後、-78℃ に冷却した。N-(4-メトキシベンゾイル) プロピレンイミ  
ン (25 g, 0.13 mol) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下した。滴下終  
20 了後室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) 及びイソプロピルエーテ  
ル (300 mL) を加え、得られた粗結晶をろ取した。この粗結晶をテトラヒドロフラ  
ン-ヘキサンから再結晶することにより表題化合物 23 g (収率 69%) を得た。

融点 187-190℃。

参考例 G 1 8

25 参考例 G 1 7 に準じ、N-(4-メトキシベンゾイル) プロピレンイミンの代わりに  
N-(3-メチルベンゾイル) プロピレンイミン、N-(3,5-ジメチルベンゾイル) プロピ  
レンイミン、N-(3-クロロベンゾイル) プロピレンイミン、N-ベンゾイルプロピレ  
ンイミン、N-(4-フルオロベンゾイル) プロピレンイミン、N-[3-(トリフルオロメ

- チル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(3-ブロモベンゾイル)プロピレンイミン、N-[4-(メチルチオ)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(2-チオフェンカルボニル)プロピレンイミン、N-(3-プロピルベンゾイル)プロピレンイミン、N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミンおよび N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例G化合物18-1~18-15を合成した。

参考例G化合物18-1 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

- 10 融点 144-146℃。

参考例G化合物18-2 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン

融点 133-136℃。

- 参考例G化合物18-3 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-15 1-(3-クロロフェニル)エタノン

融点 152-153℃。

参考例G化合物18-4 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-フェニルエタノン

融点 162-163℃。

- 20 参考例G化合物18-5 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン

融点 139-141℃。

参考例G化合物18-6 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン

- 25 融点 149-150℃。

参考例G化合物18-7 : 1-(3-ブロモフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン

融点 132-133℃。

参考例G化合物 18-8 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-  
1-[4-(メチルチオ)フェニル]エタノン

融点 177-178℃。

参考例G化合物 18-9 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-  
5 1-(2-チエニル)エタノン

融点 161-162℃。

参考例G化合物 18-10 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)  
)-1-(3-プロピルフェニル)エタノン

融点 110-111℃。

10 参考例G化合物 18-11 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)  
)-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン

融点 176-177℃。

参考例G化合物 18-12 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)  
)-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン

15 融点 143-144℃。

参考例G化合物 18-13 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)  
)-1-(3-フルオロフェニル)エタノン

融点 164-165℃。

参考例G化合物 18-14 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)  
20 )-1-(4-クロロフェニル)エタノン

融点 155-156℃。

参考例G化合物 18-15 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)  
)-1-(3-エチルフェニル)エタノン

融点 122-123℃。

25 参考例G 19

1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)エタノン

ジイソプロピルアミン(9.6 mL, 69 mmol)の無水テトラヒドロフラン(60 mL)溶  
液を-50℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(43 m

L, 69 mmol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて 2-フェニルメチル  
 オキシ-4-メチルピリジン(12 g, 62 mmol)の無水テトラヒドロフラン(12 mL)溶  
 液を-30℃で滴下した。1 時間かき混ぜた後、N-(3,5-ジメチルベンゾイル)プロピ  
 5 下した。滴下終了後徐々に室温まで昇温し、2 時間かき混ぜた。反応混合物に水(  
 60 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗い、乾燥後、溶媒を留去し  
 た。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1  
 )で精製し、表題化合物 9.1 g(収率 44 %)を得た。

油状物。

10 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.37 (6H, s), 4.20 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.72 (1H, s),  
 6.81 (1H, d, J= 5.1Hz), 7.22 (1H, s), 7.30-7.49 (5H, m), 7.59 (2H, s), 8  
 .12 (1H, d, J= 5.1Hz).

#### 参考例 G 2 0

2-ブromo-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシ  
 15 フェニル)エタノン臭化水素酸塩

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)  
 エタノン(0.36 g, 1.1 mmol)の酢酸(5 mL)溶液に臭素(0.058 mL, 1.1 mmol)を加  
 え、混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残さをイソプロピ  
 ルエーテルで洗浄して、表題化合物 0.44 g(収率 82%)を得た。

20 非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.55 (6H, s), 3.92 (3H, s), 6.35 (1H, s), 6.99-7.03 (2H,  
 m), 7.66 (1H, dd, J= 1.8, 6.6Hz), 8.02-8.07 (2H, m), 8.20 (1H, d, J= 6.  
 6Hz), 8.70 (2H, d, J= 1.8Hz), 11.02 (1H, br s).

#### 参考例 G 2 1

25 参考例 G 2 0 に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(  
 4-メトキシフェニル)エタノンの代わりに、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミ  
 ノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニ  
 ルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフ

エニル)-2-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)エタノンおよび 1-(3-ブロモフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例G化合物 21-1~21-4を合成した。

参考例G化合物 21-1 : 2-ブロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例G化合物 21-2 : 2-ブロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3,5-ジメチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

10 参考例G化合物 21-3 : 2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-フェニルメチルオキシ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 88-90℃。

参考例G化合物 21-4 : 2-ブロモ-1-(3-ブロモフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

15 未精製のまま次の反応に用いた。

参考例G 22

2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン(150 g)を酢酸(450 mL)に溶かし、臭素(34.3 mL)を加えて 70℃で 3 時間かき混ぜた。反応液を氷水で冷却し、析出した結晶をろ取した。結晶を酢酸エチルで洗い表題化合物 168 g(収率 66%)を得た。

融点 144-146℃。

参考例G 23

25 参考例G 22に準じ、1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノンの代わりに 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(

- 3-クロロフェニル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジ  
 ル)エタノン、2-(2-メチル-4-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン、2-(  
 2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、1-(3,5-ジメチルフ  
 ェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニ  
 5 ルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカ  
 ルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブト  
 キシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-フェニルエタノン、2-(2-tert-ブトキシ  
 カルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン、2-(2-tert-  
 ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]  
 10 エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-プロモフェ  
 ニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-[4-(メチ  
 ルチオ)フェニル]エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジ  
 ル)-1-(2-チエニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジ  
 ル)-1-(3-プロピルフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-  
 15 ピリジル)-1-[(1-メチルエチル)フェニル]エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボ  
 ニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキ  
 シカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-クロロフェニル)エタノン、2-(2-tert-  
 ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-エチルフェニル)エタノンおよび  
 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロ-3-メチルフ  
 20 エニル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例G化合物23-1~23-2  
 2をそれぞれ合成した。

参考例G化合物23-1：2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフ  
 エニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 25 参考例G化合物23-2：2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシ  
 フェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例G化合物23-3：2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロ

フェニル)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.16 (1H, s), 7.37-7.54 (4H, m), 8.11-8.24 (2H, m), 8.30 (1H, d,  $J = 5.0\text{Hz}$ ).

- 5 参考例G化合物 2 3 - 4 : 2-プロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.52-7.56 (1H, m), 7.64 (1H, t,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 7.77-7.82 (1H, m), 8.05-8.09 (1H, m), 8.16 (1H, t,  $J = 10.8\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J = 5.2\text{Hz}$ ), 10.23 (1H, br s).

参考例G化合物 2 3 - 5 : 2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 15 参考例G化合物 2 3 - 6 : 2-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.02 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.23 (2H, t,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, s), 8.10-8.22 (3H, m), 8.65 (1H, br s).

- 20 参考例G化合物 2 3 - 7 : 2-プロモ-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例G化合物 2 3 - 8 : 2-プロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

融点 208-212°C。

- 25 参考例G化合物 2 3 - 9 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 182-185°C。

参考例G化合物 2 3 - 10 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-クロロフ

エニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 199-200℃。

参考例G化合物 2 3 - 1 1 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-フェニルエ  
タノン臭化水素酸塩

5 融点 155-156℃。

参考例G化合物 2 3 - 1 2 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-フルオロ  
フェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 171-172℃。

参考例G化合物 2 3 - 1 3 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-[3-(トリフ  
10 ルオロメチル)フェニル]エタノン臭化水素酸塩

融点 174-175℃。

参考例G化合物 2 3 - 1 4 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-ブロモフ  
エニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

15 参考例G化合物 2 3 - 1 5 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-[4-(メチル  
チオ)フェニル]エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.96-7.09 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.32-7.43 (1H, m), 7.  
98 (1H, d, J= 6.6Hz), 8.12-8.36 (2H, m).

20 参考例G化合物 2 3 - 1 6 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(2-チエニル  
)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.57 (3H, s), 6.94-7.01 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.21 (1  
H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 7.83-8.06 (3H, m), 8.21 (2H, br).

25 参考例G化合物 2 3 - 1 7 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-プロピル  
フェニル)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.90 (3H, t, J= 7.3 Hz), 1.53-1.73 (2H, m), 2.65 (2H,



t, J= 7.5Hz), 3.40 (2H, br s), 6.97 (1H, dd, J= 1.8, 6.6Hz), 7.13 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.46-7.59 (2H, m), 7.89-7.99 (3H, m), 8.14 (1H, br d, J = 6.6Hz).

- 5 参考例G化合物 23-18 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.24 (6H, d, J= 6.6Hz), 3.00 (1H, septet, J= 6.6Hz), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.46-7.65 (2H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.09 (1H, br s).

- 10 参考例G化合物 23-19 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 206-207℃。

参考例G化合物 23-20 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩

- 15 融点 202-203℃。

参考例G化合物 23-21 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 46-47℃。

- 20 参考例G化合物 23-22 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 225-226℃。

参考例G 24

4-(メチルチオ)チオベンズアミド

- 25 4-(メチルチオ)ベンゾニトリル(12 g, 80 mmol)を 4N-塩化水素の酢酸エチル溶液(130 mL)に溶かした。この溶液にジチオリン酸 0,0-ジエチル(15 mL, 88 mmol)を加え、混合物を室温で 22 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。不溶物をろ過した後、ろ液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残さを酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 1

0 g(収率 67%)を得た。

融点 176-178℃。

#### 参考例 G 2-5

- 参考例 G 2-4 に準じ、4-(メチルチオ)ベンゾニトリルの代わりに、2-クロロベンゾニトリル、4-クロロベンゾニトリル、2-フルオロベンゾニトリル、4-フルオロベンゾニトリル、2,4-ジフルオロベンゾニトリル、ブチロニトリル、バレロニトリル、3-フェニルプロピオニトリル、4-フェニルブチロニトリル、1-メチルピペリジン-4-カルボニトリルをそれぞれ用いて、下記の参考例 G 化合物 25-1 ~ 25-10 を合成した。

- 10 参考例 G 化合物 25-1 : 2-クロロチオベンズアミド

融点 58-59℃。

参考例 G 化合物 25-2 : 4-クロロチオベンズアミド

融点 130-131℃。

参考例 G 化合物 25-3 : 2-フルオロチオベンズアミド

- 15 融点 113-114℃。

参考例 G 化合物 25-4 : 4-フルオロチオベンズアミド

融点 156-157℃。

参考例 G 化合物 25-5 : 2,4-ジフルオロチオベンズアミド

融点 127-128℃。

- 20 参考例 G 化合物 25-6 : チオブチルアミド

油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 0.99 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.72-1.93 (2H, m), 2.64 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.02 (1H, br s), 7.77 (1H, br s).

参考例 G 化合物 25-7 : チオバレルアミド

- 25 油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 0.94 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 6.92 (1H, br s), 7.73 (1H, br s).

参考例 G 化合物 25-8 : 3-フェニル(チオプロピオンアミド)

融点 83-84℃。

参考例G化合物 2 5 - 9 : 4-フェニル(チオブチルアミド)

融点 60-61℃。

参考例G化合物 2 5 - 1 0 : 1-メチルピペリジン-4-カルボチオアミド

5 融点 216-220℃。

参考例G 2 6

エチル (4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマート

エチル イソチオシアナトホルマート (8.1 g, 62 mmol) のアセトン (30 mL) 溶液に 1-フェニルピペラジン (10 g, 62 mmol) を加え、混合物を 1 時間加熱還流させた。反応混合物を濃縮し、粗結晶を酢酸エチルで再結晶して、表題化合物 13 g (収率 73%) を得た。

融点 134-135℃。

参考例G 2 7

参考例G 2 6 に準じ、1-フェニルピペラジンの代わりに、1-メチルピペラジンを  
15 用いて、下記の参考例G化合物 2 7 を合成した。

参考例G化合物 2 7 : エチル (4-メチル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマート

融点 155-157℃。

参考例G 2 8

20 4-フェニル-1-ピペラジンカルボチオアミド

エチル (4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマート (13 g, 44 mmol) を濃塩酸 (44 mL) に加え、混合物を 80℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 8N-水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、結晶をろ取した。結晶を水で洗浄し乾燥して、表題化合物 6.1 g (収率 63%) を得た。

25 融点 178-179℃。

参考例G 2 9

参考例G 2 8 に準じ、エチル (4-フェニル-1-ピペラジニル)カルボチオイルカルバマートの代わりに、エチル (4-メチル-1-ピペラジニル)カルボチオイル

カルバマートを用いて、下記の参考例G化合物29を合成した。

参考例G化合物29：4-メチル-1-ピペラジンカルボチオアミド

融点 173-175℃。

参考例G30

5 3,3,3-トリフルオロプロピオンアミド

3,3,3-トリフルオロプロピオンアミド(2.00 g, 15.7 mmol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液にローソン試薬(Lawesson's reagent) (3.79 g, 9.37 mmol)を加え、2時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 10 : 1~4 : 1)で精製して表題化合物 1.85 g(収率 82%)を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.61 (2H, q, J= 10.4Hz), 6.70-8.00 (2H, m).

参考例G31

15 参考例G30に準じ、3,3,3-トリフルオロプロピオンアミドの代わりに、エチル 3-アミノ-3-オキソプロパナートおよびエチル 2-アミノ-2-オキソアセタートを用いて、下記の参考例G化合物31-1および31-2を合成した。

参考例G化合物31-1：エチル 3-アミノ-3-チオキソプロパナート

油状物。

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.31 (3H, t, J= 7.1Hz), 3.85 (2H, s), 4.22 (2H, q, J= 7.1Hz), 7.74 (1H, br s), 8.92 (1H, br s).

参考例G化合物31-2：エチル 2-アミノ-2-チオキソアセタート

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41 (3H, t, J= 7.2Hz), 4.38 (2H, q, J= 7.2Hz), 7.68 (1H, br s), 8.24 (1H, br s).

25 参考例G32

後述の実施例33に準じ、4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾールの代わりに、4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,3-チアゾールを用いて、下

記の参考例G化合物32を合成した。

参考例G化合物32：4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]ピリジン-N-オキシド

融点 196-197℃。

5 参考例G33

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボキサミド

ピペリジン-4-カルボキサミド(5.0 g, 39 mmol)の水(30 mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(9.2 mL, 40 mmol)をゆっくり滴下し、そのまま24時間室温でかき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、  
10 溶媒を留去した。残さを酢酸エチルで結晶化させることにより表題化合物6.9 g(収率78%)を得た。

融点 163-165℃。

参考例G34

参考例G30に準じ、3,3,3-トリフルオロプロピオンアミドの代わりに、1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボキサミドを用いて、下記の参考例G  
15 化合物34を合成した。

参考例G化合物34：1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボチオアミド

融点 129-131℃。

20 参考例G35

参考例G12に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに、N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例G化合物35  
を合成した。

参考例G化合物35：1-(3-エチルフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノ  
25 ン

融点 59-60℃。

参考例G36

参考例G22に準じ、1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノ

ンの代わりに、1-(3-エチルフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノンを用いて、下記の参考例G化合物36を合成した。

参考例G化合物36：2-ブromo-1-(3-エチルフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

5 非晶状粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.22 (3H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.70 (2H, q,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.45-7.58 (3H, m), 7.77 (1H, br s), 7.92-7.97 (2H, m), 8.30 (1H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ).

参考例G37

10 2,2-ジフルオロプロピオン酸エチル

ピルビン酸エチル(3.0 g, 26 mmol)にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(3.4 mL, 26 mmol)を1時間かけて滴下し、反応混合物を60℃で4時間かき混ぜた。反応混合物を氷水中にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより表題化合物 1.2 g(収率 78%)を得た。

15 油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.36 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.81 (3H, t,  $J = 19.0\text{Hz}$ ), 4.33 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ).

参考例G38

2,2-ジフルオロプロピオン酸

20 2N 水酸化ナトリウム水溶液(26 mL)に 2,2-ジフルオロプロピオン酸エチル(1.2 g, 8.8 mmol)のエタノール(26 mL)溶液を加え、混合物を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物を2N 塩酸で酸性にした後、エーテルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を留去することにより表題化合物 0.9 g(収率 92%)を得た。

油状物

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.85 (3H, t,  $J = 19.0\text{Hz}$ ), 6.21 (1H, br s).

参考例G39

2,2-ジフルオロプロピオンアミド

2,2-ジフルオロプロピオン酸(7.8 g, 71 mmol)のテトラヒドロフラン(80 mL)

溶液にオギザリルクロリド (6.6 mL, 78 mmol) を室温に加え、次いでその溶液に N, N-ジメチルホルムアミド (2 滴) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応溶液を 1 滴ずつ 25% アンモニア水に 0℃ で 15 分かけて加え、さらに 1 時間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗混合物をヘキサンから結晶化させることにより表題化合物 3.7 g (収率 49%) を得た。

融点 70-71℃。

#### 参考例 G 4 0

参考例 G 2 4 に準じ、4-(メチルチオ)ベンゾニトリルの代わりに、(メチルチオ)アセトニトリルを用いて、下記の参考例 G 化合物 4 0 を合成した。

参考例 G 化合物 4 0 : (メチルチオ)チオアセトアミド

融点 66-67℃。

#### 参考例 G 4 1

参考例 G 3 0 に準じ、3, 3, 3-トリフルオロプロピオンアミドの代わりに、3-(メチルチオ)プロピオンアミド、2, 2-ジフルオロプロピオンアミドを用いて下記の参考例 G 化合物 4 1-1 および 4 1-2 を合成した。

参考例 G 化合物 4 1-1 : 3-(メチルチオ)チオプロピオンアミド

油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.17 (3H, s), 2.93 (4H, s), 7.52 (2H, br s).

参考例 G 化合物 4 1-2 : 2, 2-ジフルオロチオプロピオンアミド

油状物

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.98 (3H, t, J = 18.5 Hz), 7.56 (1H, br s), 7.72 (1H, br s).

#### 参考例 G 4 2

2-アミノ-1-メチル-2-オキソエチルベンゾアート

2-ヒドロキシプロピオンアミド (10.8 g, 121 mmol) のピリジン (40 mL) 溶液に 0℃ でベンゾイルクロリド (14.2 mL, 122 mmol) を加え、混合物を室温まで昇温した。反応混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、溶媒を留去した。残さに炭酸水素

ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1N 塩酸で 2 回洗浄し、次に水洗いした。抽出液を乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、表題化合物 17.9 g (収率 77%) を得た。

融点 116-117°C。

#### 5 参考例 G 4 3

2-アミノ-1-メチル-2-チオキソエチルペンゾアート

2-アミノ-1-メチル-2-チオキソエチルペンゾアート (10.0 g, 52.0 mmol) の 1,2-ジメトキシエタン (90 mL) に 0°C でローソン試薬 (11.2 g, 27.7 mmol) を加え、混合物を室温まで昇温した。反応混合物を室温で 24 時間かき混ぜ、沈殿をろ別した。ろ液を濃縮した。残さを酢酸エチルに溶かし、この溶液を飽和食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1) で精製し粗結晶を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物 8.60 g (収率 79 %) を得た。

融点 100-101°C。

#### 15 参考例 H 1

[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル] アミン

2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩 (2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン (4.5 g, 13 mmol) より参考例 G 20 記載の方法で合成した。) のアセトニトリル (40 mL) 溶液にチオ尿素 (1.1 g, 14 mmol)、トリエチルアミン (1.9 mL, 14 mmol) を加え、混合物を 80°C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、濃縮した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) を加え、得られた固体をろ取し、水洗いした。この固体に 2N-塩酸 (35 mL) を加え、混合物を 100°C で 45 分間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、8N-水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) 及び炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えた。得られた粗結晶をろ取し、水洗いした。この粗結晶をエタノールから再結晶することにより表題化合物 2.7 g (収率 69%) を得た。



融点 251-254℃。

参考例H 2

[5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-3-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 5     2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン (6.1 g, 18 mmol) の酢酸 (100 mL) 溶液に臭素 (1.0 mL) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した。残さをアセトニトリル (100 mL) に溶かし、その溶液にチオ尿素 (1.1 g, 14 mmol)、トリエチルアミン (3.0 mL, 22 mmol) を加え、混合物を室温で2時間かき混ぜた後、濃縮した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、得られた固体をろ取し、水洗いし、エタノールより再結晶して表題化合物1.7 g (収率 24%) を得た。
- 10

融点 270℃以上 (分解)

参考例H 3

- 5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール
- 15     2-ブロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩 (2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン (5.0 g, 24 mmol) より参考例G 2 1 記載の方法で合成した。) とチオプロピオンアミド (1.4 g, 16 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いした後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) で精製して結晶を得た。この結晶をヘキサンで洗浄し、表題化合物2.43 g (収率 39%) を得た。
- 20

- 25     融点 162-163℃。

参考例H 4

参考例H 3 に準じ、チオプロピオンアミドの代わりに、チオアセトアミドおよび4-(メチルチオ)チオベンズアミドをそれぞれ用いて、下記の参考例H化合物4

－ 1 および 4－ 2 を合成した。

参考例H化合物 4－ 1 : 5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-  
2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール

未精製のまま次の反応に用いた。

- 5 参考例H化合物 4－ 2 : 5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-  
4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1, 3-チアゾール

未精製のまま次の反応に用いた。

#### 参考例H 5

- 10 参考例H 4に準じ、2-プロモ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジ  
ル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-プロモ-2-(2-  
tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メトキシフェニル)エタノン臭  
化水素酸塩を用いて、下記の参考例H化合物 5 を合成した。

参考例H化合物 5 : 5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-4-(4-  
メトキシフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール

- 15 未精製のまま次の反応に用いた。

#### 参考例H 6

[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]  
アミン

- 20 2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水  
素酸塩とチオ尿素(3.03 g, 39.8 mmol)のアセトニトリル(50 mL)混合物にトリエ  
チルアミン(5.2 mL, 37.3 mmol)を加え、80℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に  
炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体を水  
洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物3.67 g(  
収率 35 %)を得た。

- 25 融点 214-218℃。

#### 参考例H 7

参考例H 6に準じ、2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニ  
ル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-

- (3-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-  
2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、2-ブロモ-1-(4-フルオロフェ  
ニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、2-ブロモ-1-(3-メ  
チルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、2-ブロモ-1-(3  
5 , 5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、2-ブロ  
モ-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2, 6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素  
酸塩および2-ブロモ-1-(3, 5-ジメチルフェニル)-2-(2, 6-ジメチル-4-ピリジル)  
エタノン臭化水素酸塩、2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリ  
ジル)エタノン臭化水素酸塩をそれぞれ用いて、下記の参考例H化合物7-1~  
10 7-8を合成した。

参考例H化合物7-1 : [5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メトキシフェニル)-  
1, 3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 190-191℃。

- 参考例H化合物7-2 : 4-(3-クロロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,  
15 3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 227-228℃。

参考例H化合物7-3 : [4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-  
1, 3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 243-245℃。

- 20 参考例H化合物7-4 : [4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 3-  
チアゾール-2-イル]アミン

融点 205-206℃。

参考例H化合物7-5 : [4-(3, 5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-  
1, 3-チアゾール-2-イル]アミン

- 25 融点 219-220℃。

参考例H化合物7-6 : [5-(2, 6-ジメチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-  
1, 3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 214-216℃。

参考例H化合物 7-7 : [4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 256-258℃。

- 参考例H化合物 7-8 : [4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 233-234℃。

参考例H 8

参考例H 6に準じ、チオ尿素の代わりに、N-メチルチオ尿素を用いて下記の参考例H化合物 8を合成した。

- 10 参考例H化合物 8 : N-メチル-[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 186-187℃。

参考例H 9

- 15 参考例H 8に準じ、2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-ブロモ-2-(2-メチル-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩を用いて、下記の参考例H化合物 9を合成した。

参考例H化合物 9 : N-メチル[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 20 融点 164-165℃。

参考例H 10

参考例H 9に準じ、N-メチルチオ尿素の代わりに、N,N-ジメチルチオ尿素を用いて、下記の参考例H化合物 10を合成した。

- 25 参考例H化合物 10 : N,N-ジメチル[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 77-79℃。

参考例H 11

2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール

- 2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩(11 g, 29 mmol)とチオプロピオンアミド(2.7 g, 30 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)溶液を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥後、
- 5 溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1)で精製して表題化合物3.3 g(収率 38 %)を得た。

油状物

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.64 (3H, t, J= 7.6Hz), 2.34 (3H, s), 3.10 (2H, q, J= 7.6Hz), 6.84-6.86 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.13-7.25 (3H, m), 7.37 (1H,
- 10 s), 8.10 (1H, d, J= 5.6Hz).

参考例H 1 2

- 参考例H 1 1に準じ、2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩を用いて、下記の参考例H化合物 1
- 15 2を合成した。

参考例H化合物 1 2 : 2-エチル-4-(3-クロロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1, 3-チアゾール

融点 102-103°C。

参考例H 1 3

- 参考例H 1 1に準じ、2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩を用いて、下記の参考例H化合物 1 3
- 20 を合成した。

- 参考例H化合物 1 3 : 2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)
- 25 )-1, 3-チアゾール

油状物

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45 (3H, t, J= 7.6Hz), 2.33 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.09 (2H, q, J= 7.6Hz), 6.99 (1H, dd, J= 1.2, 5.2Hz), 7.13-7.30 (4H, m), 7.3

9 (1H, s), 8.38 (1H, d, J= 5.2Hz).

参考例H 1 4

参考例H 1 3に準じ、チオプロピオンアミドの代わりに、2-クロロチオベンズ  
アミド、4-クロロチオベンズアミド、2-フルオロチオベンズアミド、4-フルオロ  
5 チオベンズアミド、2,4-ジフルオロチオベンズアミド、チオベンズアミド、フェ  
ニル(チオアセトアミド)、3-フェニル(チオプロピオンアミド)、4-フェニル(チ  
オブチルアミド)、チオバレルアミド、チオブチルアミド、エチル 2-アミノ-2-  
チオキソアセタート、4-メチル-1-ピペラジンカルボチオアミドおよび1-メチル  
10 ピペリジン-4-カルボチオアミドをそれぞれ用いて、下記の参考例H化合物 1 4  
- 1 ~ 1 4 - 1 4 を合成した。

参考例H化合物 1 4 - 1 : 2-(2-クロロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-5-(2-  
メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

融点 83-84℃。

参考例H化合物 1 4 - 2 : 2-(4-クロロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-5-(2-  
15 メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

融点 104-105℃。

参考例H化合物 1 4 - 3 : 2-(2-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-5-(  
2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

融点 73-74℃。

20 参考例H化合物 1 4 - 4 : 2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-5-(  
2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

融点 89-91℃。

参考例H化合物 1 4 - 5 : 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-  
5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

25 融点 90-91℃。

参考例H化合物 1 4 - 6 : 4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-  
フェニル-1,3-チアゾール

融点 79-80℃。

参考例H化合物 1 4 - 7 : 4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-(フェニルメチル)-1,3-チアゾール

融点 82-84℃。

参考例H化合物 1 4 - 8 : 4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-(2-フェニルエチル)-1,3-チアゾール

融点 64-65℃。

参考例H化合物 1 4 - 9 : 4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-(3-フェニルプロピル)-1,3-チアゾール

油状物

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.12-2.27 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.79 (2H, t,  $J = 7.7\text{Hz}$ ), 3.08 (2H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J = 1.4, 5.6\text{Hz}$ ), 7.10-7.35 (9H, m), 7.38 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ).

参考例H化合物 1 4 - 1 0 : 2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

15 油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 0.99 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.43-1.56 (2H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.05 (2H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.20 (4H, m), 7.38 (1H, s), 8.37 (1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

参考例H化合物 1 4 - 1 1 : 4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-

20 2-プロピル-1,3-チアゾール

油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.08 (3H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 1.79-2.00 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.03 (2H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J = 5.3\text{Hz}$ ), 7.10-7.20 (4H, m), 7.39 (1H, s), 8.37 (1H, d,  $J = 5.3\text{Hz}$ ).

25 参考例H化合物 1 4 - 1 2 : エチル [4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル] カルボキシレート

融点 97-98℃。

参考例H化合物 1 4 - 1 3 : 4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-

イル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

融点 115-116℃。

参考例H化合物 14-14 : 4-(3-メチルフェニル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

5 融点 127-130℃。

参考例H 15

参考例H 11に準じ、チオプロピオンアミドの代わりに、4-(メチルチオ)チオペンズアミドを用いて、下記の参考例H化合物 15を合成した。

参考例H化合物 15 : 5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール

10 (メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール

融点 97-100℃。

参考例H 16

参考例H 15に準じ、2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、2-ブロモ-1-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩、2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩および2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩をそれぞれ用いて、下記の参考例H化合物 16-1~16-6を合成した。

参考例H化合物 16-1 : 4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール

25 融点 119-122℃。

参考例H化合物 16-2 : 4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール

融点 123-125℃。



参考例H化合物 16-3 : 5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール

融点 112-114℃。

参考例H化合物 16-4 : 4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール

融点 134-136℃。

参考例H化合物 16-5 : 4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール

融点 99-100℃。

10 参考例H化合物 16-6 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 183-184℃。

参考例H 17

4-[2-(2-クロロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩(5.00 g, 12.3 mmol)と2-クロロチオベンズアミド(1.06 g, 11.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)溶液を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いした後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1~2 : 1)で精製して結晶を得た。この結晶をイソプロピルエーテルで洗って、表題化合物 3.15 g(収率 81%)を得た。

融点 175-177℃。

参考例H 18

25 参考例H 17に準じ、2-クロロチオベンズアミドの代わりに、4-フルオロチオベンズアミド、チオバレルアミド、3,3,3-トリフルオロチオプロピオンアミド、チオブチルアミド、エチル 3-アミノ-3-チオキソプロパナートをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物 18-1~18-5を合成した。

参考例H化合物 18-1 : 4-[2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 160-162℃。

参考例H化合物 18-2 : 4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

油状物

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (3H, t, J= 7.3Hz), 1.39-1.59 (2H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.04 (2H, t, J= 7.4Hz), 4.14 (2H, br s), 6.44 (1H, s), 6.56 (1H, dd, J= 1.5, 5.4Hz), 7.09-7.26 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.96 (1H, d, J= 5.4Hz).

参考例H化合物 18-3 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 131-132℃。

参考例H化合物 18-4 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 113-115℃。

参考例H化合物 18-5 : エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート

融点 128-129℃。

20 参考例H 19

参考例H 17に準じ、2-クロロチオベンズアミドの代わりにエチル 2-アミノ-2-チオキソアセタートを用いて下記の参考例H化合物 19を合成した。

参考例H化合物 19 : エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルボキシレート

25 融点 147-148℃。

参考例H 20

参考例H 19に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-

クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-[4-(メチルチオ)フェニル]エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-プロピルフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(2-チエニル)エタノン臭化水素酸塩をそれぞれ用いて下記の参考例H化合物20-1~20-12を合成した。

15 参考例H化合物20-1: 4-[2-エチル-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 132-133℃。

参考例H化合物20-2: 4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-ピリジルアミン

20 融点 158-159℃。

参考例H化合物20-3: 4-[2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 140-141℃。

参考例H化合物20-4: 4-[2-エチル-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

25 融点 117-118℃。

参考例H化合物20-5: 4-[2-エチル-4-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 119-120℃。

参考例H化合物 20-6 : 4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 153-154℃。

- 5 参考例H化合物 20-7 : 4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 136-137℃。

参考例H化合物 20-8 : 4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

- 10 融点 128-129℃。

参考例H化合物 20-9 : 4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 134-135℃。

- 15 参考例H化合物 20-10 : 4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 80-81℃。

参考例H化合物 20-11 : 4-[2-エチル-4-(3-プロピルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 72-74℃。

- 20 参考例H化合物 20-12 : 4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 159-160℃。

参考例H 21

- 25 参考例H 18に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩を用いて下記の参考例H化合物 21-1 および 21-2 を合成した。

参考例H化合物 21-1 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

ル-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 99-100℃。

参考例H化合物 2 1 - 2 : エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート

5 融点 154-155℃。

参考例H 2 2

4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-4-(3-メチル  
10 フェニル)-1,3-チアゾール(2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-  
1-(3-メチルフェニル)エタノン(35 g, 170 mmol)より参考例H 3 記載の方法で合  
成した。)に2N-塩酸(200 mL)を加え、混合物を100℃で1時間かき混ぜた。反応混  
合物を室温まで冷却した後、2N-水酸化ナトリウム水溶液(200 mL)と炭酸水素ナ  
トリウム水溶液で塩基性にした。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液  
15 を水洗いした。この抽出液を乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製して結晶を得た。この結晶を  
イソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物17 g(収率 55%)を得た。

融点 144-146℃。

参考例H 2 3

20 参考例H 2 2 に準じ、5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-  
2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾールの代わりに、5-[2-(tert-ブト  
キシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チア  
ゾール、5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-4-(3-メチルフェ  
ニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾールおよび5-[2-(tert-ブトキシ  
25 カルボニルアミノ)-4-ピリジル]-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾ  
ールをそれぞれ用いて、下記の参考例H化合物 2 3 - 1 ~ 2 3 - 3 を合成した。  
参考例H化合物 2 3 - 1 : 4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-  
5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 152-153℃。

参考例H化合物 2 3 - 2 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 181-183℃。

- 5 参考例H化合物 2 3 - 3 : 4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 140-141℃。

参考例H 2 4

- 10 酸 [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢

- エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート(7.00 g, 19.8 mmol)のエタノール(40 mL)懸濁液に、1N-水酸化ナトリウム水溶液(40 mL)を加え、そのまま室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を2N塩酸(20 mL)で中和した後、生成した固体をろ取した。粗生成物を水洗いし、乾燥させ、表題化合物6.10 g(収率 95%)を得た。

融点 132-133℃。

参考例H 2 5

- 参考例H 2 4に準じ、エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタートの代わりに、エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルボキシレート、エチル [5-(2-メチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルボキシレートおよびエチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタートをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物 2 5 - 1 ~ 2 5 - 3 を合成した。

- 25 参考例H化合物 2 5 - 1 : 5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-カルボン酸

融点 156-157℃。

参考例H化合物 2 5 - 2 : 5-(2-メチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,

## 3-チアゾール-2-カルボン酸

融点 135-136℃。

参考例H化合物 2 5 - 3 : [5-(2-メチル-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]酢酸

5 単離せず次の反応に用いた。

参考例H 2 6

4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 3-チアゾール

4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-カルボン酸(0.20 g, 0.64 mmol)を150℃で15分間かき混ぜた。室温に冷却した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し表題化合物 0.17 g(収率 98%)を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 2.34 (3H, s), 2.53 (3H, s), 7.04 (1H, d, J= 5.1Hz), 7.16-7.24 (4H, m), 7.43 (1H, s), 8.42 (1H, d, J= 5.1Hz), 8.88 (1H, s).

15 参考例H 2 7

参考例H 2 6に準じ、4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-カルボン酸の代わりに、5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-カルボン酸および[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]酢酸を用いて、下記の参考例H化合物 2 7 - 1 および 2 7 - 2 を合成した。

参考例H化合物 2 7 - 1 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン

融点 91-92℃。

参考例H化合物 2 7 - 2 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン

融点 142-143℃。

参考例H 2 8

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]

## シクロヘキサンカルボキサミド

- 4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン(0.80 g, 2.7 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)にシクロヘキサンカルボニルクロリド(0.40 mL, 3.0 mmol)とトリエチルアミン(0.39 mL, 2.8 mmol)を  
 5 順に加え、混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 20 : 1~4 : 1)で精製して結晶を得た。この結晶をヘキサンで洗浄し、表題化合物0.83 g(収率 75 %)を得た。

10 融点 98-100℃。

## 参考例H 2 9

- 参考例H 2 8に準じ、シクロヘキサンカルボニルクロリドの代わりに、シクロペンタンカルボニルクロリド、塩化アセチル、1-メチルシクロヘキサンカルボニルクロリド、塩化プロピオニルおよび塩化ピパロイルをそれぞれ用いて、下記の  
 15 参考例H化合物 2 9-1~2 9-5を合成した。

参考例H化合物 2 9-1 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]シクロペンタンカルボキサミド

融点 123-125℃。

- 参考例H化合物 2 9-2 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド  
 20 融点 119-120℃。

参考例H化合物 2 9-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

## 油状物

- 25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28 (3H, s), 1.30-1.75 (11H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.08 (2H, q, J = 7.6Hz), 6.79-6.85 (1H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 8.04-8.07 (2H, m), 8.40-8.43 (1H, m)。

参考例H化合物 2 9-4 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド



ル-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 103-104℃。

参考例H化合物 29-5 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ピバルアミド

5 油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.34 (9H, s), 1.44 (3H, t, J= 7.6Hz), 2.33 (3H, s), 3.08 (2H, q, J= 7.6Hz), 6.79-6.84 (1H, m), 7.09-7.27 (3H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 8.03-8.10 (2H, m), 8.38-8.42 (1H, m).

参考例H 30

- 10 参考例H 29に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルの代わりに、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジンアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジンアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジンアミン、4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジンアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジンアミンをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物 30-1 ~ 30-12を合成した。
- 15

参考例H化合物 30-1 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

20 融点 112-115℃。

参考例H化合物 30-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 149-150℃。

参考例H化合物 30-3 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

25

融点 144-145℃。

参考例H化合物 30-4 : N-[4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 154-155℃。

参考例H化合物 30-5 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 207-208℃。

- 5 参考例H化合物 30-6 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド

油状物。

- <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28 (3H, s), 1.35-1.82 (11H, m), 1.95-2.13 (2H, m), 3.08 (2H, q, J= 7.8Hz), 6.80-6.84 (1H, m), 7.19-7.37 (3H, m), 7.53-7.62 (1H, m), 8.07-8.12 (1H, m), 8.25-8.35 (1H, m), 8.40-8.43 (1H, m).

参考例H化合物 30-7 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 134-135℃。

- 15 参考例H化合物 30-8 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 132-133℃。

参考例H化合物 30-9 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 103-104℃。

- 20 参考例H化合物 30-10 : N-[4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 187-188℃。

参考例H化合物 30-11 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

- 25 融点 187-188℃。

参考例H化合物 30-12 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ピバルアミド

融点 119-120℃。

## 参考例H 3 1

N-(シクロヘキシルメチル)-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

- 塩化アルミニウム(0.40 g, 3.0 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(40 mL)に0℃  
5 で水素化アルミニウムリチウム(0.12 g, 3.0 mmol)を加えた。この溶液にN-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミド(0.40 g, 0.99 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下し、混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥、  
10 濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 20:1~4:1)で精製して結晶を得た。この結晶をヘキサンで洗浄し、表題化合物0.27 g(収率 70%)を得た。

融点 74-75℃。

## 参考例H 3 2

- 15 参考例H 3 1に準じ、N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]シクロヘキサンカルボキサミドの代わりに、N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]シクロペンタンカルボキサミドを用いて、下記の参考例H化合物3 2を合成した。

- 参考例H化合物3 2 : N-(シクロペンチルメチル)-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン  
20

融点 67-69℃。

## 参考例H 3 3

[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-ピペリジノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

- 25 [5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.70 g, 2.5 mmol)とピペリジン(2.0 mL, 20 mmol)を150℃で3時間かき混ぜた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製して表題化合物0.62 g(収率 72 %)を得た。

融点 181-182℃。

### 参考例H 3 4

参考例H 3 3に準じ、ピペリジンの代わりに、モルホリン、シクロヘキシルアミンおよびシクロペンチルアミンを用いて、下記の参考例H化合物 3 4 - 1 ~ 3  
5 4 - 3 を合成した。

参考例H化合物 3 4 - 1 : [4-(3-メチルフェニル)-5-(2-モルホリノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 188-189℃。

参考例H化合物 3 4 - 2 : [5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン  
10

融点 168-169℃。

参考例H化合物 3 4 - 3 : [5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 169-170℃。

### 15 参考例H 3 5

参考例H 3 4に準じ、[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、4-(3-クロロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよび5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾールを用いて、下記の参考例H化合物 3 5 - 1 および 3 5 - 2 を合成した。  
20

参考例H化合物 3 5 - 1 : [4-(3-クロロフェニル)-5-(2-ピペリジノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 206-208℃。

参考例H化合物 3 5 - 2 : 4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(2-ピペリジノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール  
25

融点 155-157℃。

### 参考例H 3 6

参考例H 3 4に準じ、[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,

3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(4-フル  
 ルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、N-メチル[5-(2-フルオロ-4-  
 ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、2-エチル-5-  
 (2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール、5-(2-フルオ  
 5 ロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-  
 チアゾールおよび4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-  
 1,3-チアゾールをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物36-1~36-11を  
 合成した。

参考例H化合物36-1 : [5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(4-フル  
 10 オロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 194-195℃。

参考例H化合物36-2 : N-メチル[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-  
 4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 211-212℃。

15 参考例H化合物36-3 : N-メチル[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-  
 4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 170-172℃。

参考例H化合物36-4 : N-シクロヘキシル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル  
 )-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

20 融点 110-112℃。

参考例H化合物36-5 : N-シクロヘキシル-4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メ  
 チルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 197-199℃。

参考例H化合物36-6 : N-シクロペンチル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル  
 25 )-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 117-118℃。

参考例H化合物36-7 : N-シクロペンチル-4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メ  
 チルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 154-156℃。

参考例H化合物 3 6 - 8 : 4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(2-モルホリノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

融点 200-202℃。

- 5 参考例H化合物 3 6 - 9 : 2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-5-(2-モルホリノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

融点 69-71℃。

参考例H化合物 3 6 - 1 0 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-N-シクロヘキシル-2-ピリジリアミン

- 10 融点 106-107℃。

参考例H化合物 3 6 - 1 1 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-N-シクロペンチル-2-ピリジリアミン

融点 110-111℃。

参考例H 3 7

- 15 参考例H 3 6 に準じ、シクロヘキシルアミンの代わりに、ピロリジン、N-メチルシクロヘキシルアミン、(シクロヘキシルメチル)アミンおよび1-メチルピペラジンをそれぞれ用いて、下記の参考例H化合物 3 7 - 1 ~ 3 7 - 5 を合成した。

参考例H化合物 3 7 - 1 : 2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-5-[2-(1-ピロリジニル)-4-ピリジル]-1,3-チアゾール

- 20 融点 108-109℃。

参考例H化合物 3 7 - 2 : N-シクロヘキシル-N-メチル-4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン

融点 173-174℃。

参考例H化合物 3 7 - 3 : N-シクロヘキシルメチル-4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン

- 25

融点 157-159℃。

参考例H化合物 3 7 - 4 : 4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-[2-(1-ピロリジニル)-4-ピリジル]-1,3-チアゾール



)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよび[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用いて、下記の参考例H化合物40-1~40-3を合成した。

参考例H化合物40-1 : N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジ  
5 ル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

融点 236-237℃。

参考例H化合物40-2 : N-[5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

融点 185-187℃。

10 参考例H化合物40-3 : N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

融点 266-267℃。

参考例H41

参考例H39に準じ、塩化アセチルの代わりに塩化ニコチノイル塩酸塩を用い  
15 て、下記の参考例H化合物41を合成した。

参考例H化合物41 : N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 175-178℃。

参考例H42

20 参考例H41に準じ、[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、  
25 [5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[4-(4-フルオロフェニル)-5-(



- 2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチルアミン、N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチルアミンおよびN-メチル-N-[5-(2-メチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンをそれぞれ用いて、下記の参考例H化合物42-1~42-10を合成した。

参考例H化合物42-1 : N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 203-206℃。

- 10 参考例H化合物42-2 : N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 267-268℃。

参考例H化合物42-3 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

- 15 融点 201-203℃。

参考例H化合物42-4 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 215-216℃。

- 20 参考例H化合物42-5 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 136-138℃。

参考例H化合物42-6 : N-[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 229-231℃。

- 25 参考例H化合物42-7 : N-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 261-262℃。

参考例H化合物42-8 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メ

チルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチルニコチンアミド

融点 147-148°C。

参考例H化合物 4 2 - 9 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチルニコチンアミド

5 融点 148-149°C。

参考例H化合物 4 2 - 1 0 : N-メチル-N-[5-(2-メチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.35 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 5.2Hz), 7.06-7.30 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, dd, J= 5.2, 7.0Hz), 7.95 (1H, d, J= 7.0Hz), 8.40 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.80 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.88 (1H, s).

参考例H 4 3

参考例H 3 9 に準じ、塩化アセチルの代わりに6-クロロ-3-ピリジルカルボニル クロリド塩酸塩を用いて、下記の参考例H化合物 4 3 を合成した。

参考例H化合物 4 3 : 6-クロロ-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 228-230°C。

参考例H 4 4

20 参考例H 4 3 に準じ、[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンのかわりに[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよびN-メチル-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物 4 4 - 1 ~ 4 4 - 4 を合成した。

参考例H化合物 4 4 - 1 : 6-クロロ-N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル

)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 255-256℃。

参考例H化合物 44-2 : 6-クロロ-N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル

)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

5 融点 211-212℃。

参考例H化合物 44-3 : 6-クロロ-N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 271-273℃。

参考例H化合物 44-4 : 6-クロロ-N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル

10 )-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチルニコチンアミド

融点 171-172℃。

参考例H 45

参考例H 39に準じ、塩化アセチルの代わりに6-メチル-3-ピリジルカルボニルクロリド塩酸塩を用いて、下記の参考例H化合物 45を合成した。

15 参考例H化合物 45 : 6-メチル-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 233-234℃。

参考例H 46

参考例H 45に準じ、[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-  
20 チアゾール-2-イル]アミンのかわりに[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよびN-メチル-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチル  
25 フェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物 46-1~46-4を合成した。

参考例H化合物 46-1 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メチルニコチンアミド

融点 242-243℃。

参考例H化合物 46-2 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メチルニコチンアミド

融点 213-214℃。

- 5 参考例H化合物 46-3 : N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メチルニコチンアミド

融点 252-253℃。

参考例H化合物 46-4 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N,6-ジメチルニコチンアミド

- 10 融点 176-177℃。

参考例H 47

参考例H 39に準じ、塩化アセチルの代わりに6-メトキシ-3-ピリジルカルボニル クロリド塩酸塩を用いて、下記の参考例H化合物 47を合成した。

参考例H化合物 47 : 6-メトキシ-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

- 15

融点 224-226℃。

参考例H 48

参考例H 47に準じ、[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンのかわりに[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよび[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物 48-1~48-3を合成した。

- 20  
25 参考例H化合物 48-1 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メトキシニコチンアミド

融点 191-192℃。

参考例H化合物 48-2 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メ

チルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メトキシニコチンアミド

融点 219-221℃。

参考例H化合物 48-3 : N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メトキシニコチンアミド

5 融点 242-244℃。

参考例H 49

参考例H 39に準じ、塩化アセチルの代わりに2-メトキシ-3-ピリジルカルボニルクロリド塩酸塩を用いて、下記の参考例H化合物 49を合成した。

参考例H化合物 49 : 2-メトキシ-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

10

融点 169-170℃。

参考例H 50

参考例H 39に準じ、[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに[5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-3-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用いて、下記の参考例H化合物 50を合成した。

15

参考例H化合物 50 : N-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド

融点 247-250℃

20 参考例H 51

参考例H 50に準じ、塩化アセチルの代わりに塩化ベンゾイルを用いて、下記の参考例H化合物 51を合成した。

参考例H化合物 51 : N-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(4-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ベンズアミド

25 融点 219-222℃

参考例H 52

N-[4-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-5-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア

- [4-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-5-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.50 g, 1.7 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(20 mL)溶液に、イソシアン酸フェニル(0.28 mL, 2.6 mmol)を加え、80℃で14時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して表題化合物0.34 g(収率 48 %)を得た。

融点 173-174℃。

### 参考例H 5 3

- 10 参考例H 5 2に準じ、[4-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-5-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよび[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用いて、下記の参考例H化合物5 3-1~5 3-4を合成した。

参考例H化合物5 3-1 : N-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア

- 20 融点 219-222℃。

参考例H化合物5 3-2 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア

融点 198-199℃。

- 25 参考例H化合物5 3-3 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア

融点 188-190℃。

参考例H化合物5 3-4 : N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア

融点 168-169℃。

参考例H 5 4

4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-1,3-チアゾール

- 5 4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール(0.55 g, 1.4 mmol)の酢酸(15 mL)溶液に過硫酸カリウム(0.43 g, 1.6 mmol)の水(8 mL)溶液を加えて室温で14時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥後、溶媒を留去した。残さをカラムクロマトグラフィー(充填剤 Chromatorex NH DM1020 (商品名、富士シリシア化学製)、ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 4)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して表題化合物0.15 g(収率 26 %)を得た。

融点128-130℃。

参考例H 5 5

- 15 5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-1,3-チアゾール
- 5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール(0.41 g, 1.0 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)溶液にm-クロロ過安息香酸(0.25 g, 1.0 mmol)を加え、室温で1時間かき混ぜた。
- 20 反応混合物に8N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残さをカラムクロマトグラフィー(充填剤 Chromatorex NH DM1020 (商品名、富士シリシア化学製)、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2)で精製して、表題化合物0.41 g(収率 97%)を得た。

融点 133-134℃。

25 参考例H 5 6

参考例H 5 5に準じ、5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾールの代わりに、4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール

および4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾールをそれぞれ用いて、下記の参考例H化合物56-1および56-2を合成した。

参考例H化合物56-1 : 4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-1,3-チアゾール

融点 151-153℃。

参考例H化合物56-2 : 4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-(4-メチルスルフィニルフェニル)-1,3-チアゾール

融点 151-154℃。

#### 10 参考例H57

4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール

4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール(0.61 g, 1.6 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)溶液にm-クロロ過安息香酸(0.87 g, 3.6 mmol)を加えて室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製し、エタノールより再結晶して表題化合物0.39 g(収率 59 %)を得た。

20 融点134-138℃。

#### 参考例H58

参考例H57に準じ、4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾールの代わりに、4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール、5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール、4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール、5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール、4-(4-フルオ



- ロフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チア  
ゾール、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾ  
ール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(  
メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド  
5 およびN-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾ  
ール-5-イル]-2-ピリジル]ピバロイルアミドをそれぞれ用いて、下記の参考例H化  
合物58-1~58-8を合成した。

参考例H化合物58-1 : 4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)  
)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール

- 10 融点 196-197℃。

参考例H化合物58-2 : 5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)  
)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール

融点 182-184℃。

- 参考例H化合物58-3 : 4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2,6-ジメチル-4-ピリ  
15 ジル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール

融点 217-220℃。

参考例H化合物58-4 : 5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-  
2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール

融点 195-199℃。

- 20 参考例H化合物58-5 : 4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-  
2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール

融点 190-192℃。

参考例H化合物58-6 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニル  
フェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

- 25 融点 216-217℃。

参考例H化合物58-7 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニル  
フェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 224-225℃。

参考例H化合物 58-8 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ピバルアミド

融点 122-123℃。

参考例H 59

5 4-[4-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メチルピリジン N-オキシド

4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール(0.60 g, 1.5 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液にm-クロロ過安息香酸(0.80 g, 3.2 mmol)を加えて室温で30分間かき混ぜた。  
 10 。反応混合物にm-クロロ過安息香酸(0.11 g, 0.45 mmol)を加えてさらに室温で20分間かき混ぜた。反応混合物にm-クロロ過安息香酸(0.38 g, 1.5 mmol)を加えてさらに室温で20分間かき混ぜた。炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 4)で精製し、エタノール  
 15 より再結晶して表題化合物0.30 g (収率 44 %)を得た。

融点 255-256℃。

参考例H 60

N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド二塩酸塩

20 N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピペリジル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド(0.31 g, 0.72 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8 mL)溶液に炭酸カリウム(0.11 g, 0.82 mmol)とヨウ化メチル(0.045 mL, 0.72 mmol)を順に加え、室温で20時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥、濃縮した。  
 25 。残さをカラムクロマトグラフィー(充填剤 Chromatorex NH DM1020 (商品名、富士シリシア化学製)、ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製し、10%塩化水素のメタノール溶液で塩酸塩とした。粗結晶を酢酸エチルで洗い、表題化合物0.12 g(収率 32 %)を得た。

融点 248-253℃。

参考例H 6 1

参考例H 5 3に準じ、イソシアン酸フェニルの代わりにイソシアン酸 2-クロロエチルを用いて下記の参考例H化合物 6 1を合成した。

- 5 参考例H化合物 6 1 : N-(2-クロロエチル)-N-[5-(2-メチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ウレア

融点 149-151℃。

参考例H 6 2

- 10 参考例H 3 9に準じ、塩化アセチルの代わりにクロロギ酸 2-クロロエチルを用いて、下記の参考例H化合物 6 2を合成した。

参考例H化合物 6 2 : 2-クロロエチル [4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバマート

融点 156-158℃。

参考例H 6 3

- 15 N-メトキシ-N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]ウレア

- [4-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.50 g, 1.8 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(20 mL)溶液に、1,1-カルボニルジイミダゾール(0.43 g, 2.7 mmol)を加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物に0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.22 g, 2.7 mmol)を加え、そのまま室温で24時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、生成した固体をろ取した。この固体を水洗いし、乾燥した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(充填剤 Chromatorex NH DM1020 (商品名、富士シリシア化学製)、酢酸エチル)で精製した。得られた結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物0.16 g(収率 25%)を得た。
- 25

融点 194-195℃。

参考例H 6 4

参考例H 6 3に準じ、0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりに0-フェニ

ルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて、下記の参考例H化合物64を合成した。

参考例H化合物64 : N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N-フェニルオキシウレア

融点 154-155℃。

#### 5 参考例H65

3-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]オキサゾリジン-2-オン

2-クロロエチル [4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバマート (0.30 g, 0.80 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 3 mL) 溶液にカリウム tert-ブトキシド (0.12 g, 1.1 mmol) を加え室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いした後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) で精製して結晶を得た。この結晶をヘキサン-酢酸エチルから再結晶し表題化合物 0.20 g (収率 72%) を得た。

15 融点 80-82℃。

#### 参考例H66

参考例H65に準じ、2-クロロエチル [4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバマートの代わりにN-(2-クロロエチル)-N-[5-(2-メチル-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ウレアを用いて、下記の参考例H化合物66を合成した。

参考例H化合物66 : 1-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]イミダゾリジン-2-オン

融点 200-201℃。

#### 参考例H67

25 1-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-3-フェニルイミダゾリジン-2-オン

1-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]-3-イミダゾリジン-2-オン (0.42 g, 1.2 mmol) と銅粉末 (0.23 g, 3.6 mmol)、

塩化銅(0.01 g, 0.12 mmol)、酢酸カリウム(0.23 g, 2.4 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)懸濁液にブロモベンゼン(0.56 g, 3.6 mmol)を加え、150°Cで4時間かき混ぜた。ろ過した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いした後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) で精製して粗結晶を得た。この粗結晶を酢酸エチルから再結晶し表題化合物 0.18 g(収率 35%)を得た。

融点 180-182°C。

#### 参考例H 6 8

参考例H 5 9に準じ、4-(3,5-ジメチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-  
10 2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾールの代わりに、4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾールおよび2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,3-チアゾールを用いて、下記の参考例H化合物 6 8 - 1 および 6 8 - 2 を合成した。

参考例H化合物 6 8 - 1 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メチルピリジン N-オキシド  
15

融点 197-198°C。

参考例H化合物 6 8 - 2 : [2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メチルピリジン N-オキシド

油状物。

20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.41 (3H, t, J= 7.6Hz), 2.34 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.09 (2H, q, J= 7.6Hz), 7.01 (1H, dd, J= 2.2, 7.0Hz), 7.12-7.24 (4H, m), 8.10 (1H, d, J= 2.0Hz)。

#### 参考例H 6 9

5-(2-クロロ-4-ピリジル)-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール  
25 4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]ピリジン N-オキシド(1.00g, 3.37 mmol)のオキシ塩化リン(6.5 mL)溶液を100°Cで2時間かき混ぜた。反応液を放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1)で精製し、標題化合物 0.90 g(収率 81%)を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.42 (3H, t, J= 7.8Hz), 2.35 (3H, s), 3.10 (2H, q, J= 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J= 1.4, 5.2Hz), 7.12-7.30 (4H, m), 7.37 (1H, s), 8.22-8.27 (1H, m).

参考例H 7 0

4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メチルピリジン N-オキシド(1.0 g, 3.2 mmol)のオキシ塩化リン(8 mL)溶液を100℃で1時間かき混ぜた。反応液を放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 10 : 1 ~ 2 : 1)で精製し、5-(2-クロロ-6-メチル-4-ピリジル)-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール 0.60 g(収率 57%)と5-(2-クロロメチル-4-ピリジル)-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール 0.20 g(収率 19%)を得た。

参考例H化合物 7 0 - 1 : 5-(2-クロロ-6-メチル-4-ピリジル)-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45 (3H, t, J= 7.8Hz), 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.09 (2H, q, J= 7.8Hz), 6.98 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.12-7.24 (3H, m), 7.38 (1H, s).

参考例H化合物 7 0 - 2 : 5-(2-クロロメチル-4-ピリジル)-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46 (3H, t, J= 7.6Hz), 2.33 (3H, s), 3.10 (2H, q, J= 7.6Hz), 4.59 (2H, s), 7.10-7.23 (4H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 8.42-8.47 (1H, m).

参考例H 7 1

5-(2-シアノメチル-4-ピリジル)-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール

5-(2-クロロメチル-4-ピリジル)-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール (0.40 g, 1.2 mmol)、シアン化カリウム (0.095 g, 1.5 mmol)、18-クラウン-6 (0.14 g, 0.51 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液を6時間加熱還流した。放冷後、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1) で精製した。得られた結晶をヘキサン-イソプロピルエーテルで洗って標題化合物 (0.19 g, 48%) を得た。

10 融点 68-69℃。

#### 参考例 H 7 2

4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルメタノール

4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]ピリジン-N-オキシド (0.43 g, 1.0 mmol) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にテトラフルオロ硼酸トリメチルオキシニウム (0.17 g, 1.2 mmol) を加え、2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残さにメタノール (15 mL) を加えた。還流下、混合物に過硫酸アンモニウム (0.05 g, 0.22 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加え、30分間加熱還流させた。過硫酸アンモニウム (0.03 g, 0.11 mmol) の水 (1 mL) 溶液を反応混合物に加え、さらに13時間加熱還流させた。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残さに炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗って、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー (充填剤 Chromatorex NH DM102 0 (商品名、富士シリシア化学製)、酢酸エチル) で精製して、表題化合物 0.26 g (収率 61%) を得た。

融点 172-173℃。

#### 参考例 H 7 3

2-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-(3-メチルフェニル)-5-[2-(1-ピロリジニ

ルメチル)-4-ピリジル]-1,3-チアゾール二塩酸塩

- 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルメタノール(0.43 g, 1.0 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に塩化チオニル(0.08 mL, 1.0 mmol)を加え、20分間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残さをピロリジン(0.09 mL, 1.1 mmol)と炭酸カリウム(0.36 g, 2.6 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)懸濁液に加え、室温で27時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残さをカラムクロマトグラフィー(充填剤 Chromatorex NH DM1020 (商品名、富士シリシア化学製)、ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 2)で精製した。得られた油状物をメタノール(10 mL)に溶解し、10%塩化水素-メタノール溶液(5 mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、得られた固体をエタノールで洗って、表題化合物(収率 17%)を得た。

非晶状粉末

- <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.90-2.10 (4H, m), 2.33 (3H, s), 3.31 (3H, s), 4.10-4.40 (4H, m), 4.53 (2H, s), 7.28 (3H, s), 7.43-7.47 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.12 (2H, d, J = 8.0Hz), 8.30 (2H, d, J = 8.0Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.2Hz).

参考例H 7 4

- 2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-5-[2-(1-ピロリジニルメチル)-4-ピリジル]-1,3-チアゾール二塩酸塩

- 5-(2-クロロメチル-4-ピリジル)-2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール(0.20 g, 0.61 mmol)のピロリジン(0.5 mL)溶液を80℃で1時間かき混ぜた。放冷後、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1)で精製した。得られた油状物を4N-塩化水素の酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、エタノール-イソプロピルエーテルより再結晶して標題化合物(0.23 g, 85%)を得た。

融点 146-151℃。



## 参考例H 7 5

2-ブロモ-1-(3-ブロモフェニル)-2-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-  
ピリジル]エタノン臭化水素酸塩(22 g, 51 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1  
00 mL)溶液にチオプロピオンアミド(4.3 g, 49 mmol)を加え室温で2時間かき混  
5 ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。  
抽出液を水洗いした後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1)で精製後、それぞれヘキサン-酢酸エチ  
ルから再結晶し、4-(3-ブロモフェニル)-5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ  
)4-ピリジル]-2-エチル-1,3-チアゾール 6.0 g(収率 27%)、5-(2-アミノ-4-ピ  
10 リジル)-4-(3-ブロモフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール 1.4 g(収率 8%)を得  
た。

参考例H化合物 7 5 - 1 : 4-(3-ブロモフェニル)-5-[2-(tert-ブトキシカルボニ  
ルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-1,3-チアゾール

融点 172-174℃。

15 参考例H化合物 7 5 - 2 : 4-[4-(3-ブロモフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-  
5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 132-134℃。

## 参考例H 7 6

4-[4-(3-シアノフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミ  
20 ン

4-(3-ブロモフェニル)-5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-  
2-エチル-1,3-チアゾール(0.5 g, 1.1 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL  
)溶液にシアン化銅(0.25 g, 1.6 mmol)を加えアルゴン雰囲気下150℃で20時間か  
き混ぜた。反応混合物にアンモニア水を注ぎ、析出物を除去した後酢酸エチルで  
25 抽出した。抽出液を水洗いした後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1)で精製して結晶を得た。この  
結晶をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し表題化合物 0.19 g(収率 57%)を得た。

融点 178-179℃。

## 参考例H 7 7

3-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸

- 5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-シアノフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール(0.50 g, 1.6 mmol)の酢酸(5 mL)溶液に50%硫酸(2.0 mL)を加え110°Cで6時間かき混ぜた。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで洗淨した。この水層を塩酸で中性にし析出した結晶を水、エチルエーテルで洗淨して表題化合物 0.45 g(収率 84%)を得た。

融点 273-274°C。

## 参考例H 7 8

- 10 3-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸メチル

- 3-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-シアノフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸(0.3 g, 1.0 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に濃硫酸(0.1 mL)を加え70°Cで5時間かき混ぜた。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いした後、乾燥、濃縮した。残さをヘキサン-酢酸エチルで洗淨し表題化合物 0.29 g(収率 85%)を得た。

融点 173-174°C。

## 参考例H 7 9

- 4-(3-プロモフェニル)-5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-1,3-チアゾール(1.0 g, 2.2 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液にアルゴン雰囲気下-78°Cで1.5M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(2.9 mL, 4.3 mmol)を滴下し、15分間かき混ぜた。反応混合物をドライアイスに注ぎ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水酸化ナトリウム水溶液で洗った後、乾燥、濃縮した。残さをヘキサン-酢酸エチルより再結晶し5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール0.29 g(収率35%)を得た。水層を塩酸で酸性にした後、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を水で洗い、乾燥、濃縮し、残さを酢酸エチルで洗淨し[5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-1,3-チアゾール

ル-4-イル]安息香酸 0.21 g(収率 23%)を得た。

参考例H化合物 79-1 : 5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール

融点 154-155℃。

- 5 参考例H化合物 79-2 : 3-[5-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ピリジル]-2-エチル-1,3-チアゾール-4-イル]安息香酸

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37 (3H, t, J= 7.5Hz), 1.45 (9H, s), 3.08 (2H, q, J= 7.5Hz), 6.83 (1H, dd, J= 1.4, 5.0Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.16 (1H, d, J= 5.0Hz), 9.91 (1H, s).

- 10 参考例H 80

4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩(2.74 g, 8.36 mmol)と1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボチオ

- 15 アミド(2.00 g, 8.18 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)溶液を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いした後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、さらにカラムクロマトグラフィー(充填剤 Chromatorex NH DM1020 (商品名、富士シリシア化学製)、酢酸エチル)で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、表題化合物 1.94 g(収率 50%)を得た。

融点 143-145℃。

参考例H 81

- 25 N-[4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン(1.60 g, 3.40 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(20 mL)に塩化アセチル(0.25 mL, 3.52 mmol)とトリエチルアミン(

0.50 mL, 3.58 mmol)を0℃で順に加え、混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(充填剤 Chromatorex NH DM1020 (商品名、富士シリシア化学製)、ヘキサン-  
5 酢酸エチル = 1 : 1)で精製して表題化合物1.79 g(収率 98 %)を得た。

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.49 (9H, s), 1.68-1.88 (2H, m), 2.13-2.21 (5H, m), 2.91 (2H, br t, J= 12.0 Hz), 3.12-3.25 (1H, m), 4.20-4.27 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J= 1.8, 5.4Hz), 7.18-7.35 (3H, m), 7.56 (1H, t, J= 1.8 Hz), 8.15 (1  
10 H, d, J= 5.4 Hz), 8.27-8.33 (2H, m).

参考例H 8 2

参考例H 8 1に準じ、4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンの代わりに、4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-ピリジルアミン、4-[2-エ  
15 チル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チア  
20 ザゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-プロピルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-メチルフェ  
25 ニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンおよび4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物8 2-1~8 2-12を合成した。

参考例H化合物8 2-1 : N-[4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル

)-2-ピリジル]アセトアミド

融点 175-176℃。

参考例H化合物 8 2-2 : N-[4-[2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

5 融点 190-191℃。

参考例H化合物 8 2-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 146-147℃。

参考例H化合物 8 2-4 : N-[4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

10 融点 142-143℃。

参考例H化合物 8 2-5 : N-[4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 141-142℃。

15 参考例H化合物 8 2-6 : N-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 190-191℃。

参考例H化合物 8 2-7 : N-[4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

20 融点 112-113℃。

参考例H化合物 8 2-8 : N-[4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 116-117℃。

参考例H化合物 8 2-9 : N-[4-[2-エチル-4-(3-プロピルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

25 融点 121-122℃。

参考例H化合物 8 2-10 : N-[4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 162-163℃。

参考例H化合物 8 2-1 1 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 149-150℃。

- 5 参考例H化合物 8 2-1 2 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 181-182℃。

参考例H 8 3

参考例H 8 1に準じ、塩化アセチルの代わりに、塩化プロピオニルを用いて下

- 10 記の参考例H化合物 8 3を合成した。

参考例H化合物 8 3 : N-[4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

非晶状粉末

- 15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25 (3H, t, J= 7.5 Hz), 1.49 (9H, s), 1.66-1.89 (2H, m), 2.08-2.22 (2H, m), 2.44 (2H, q, J= 7.5 Hz), 2.82-3.00 (2H, m), 3.11-3.24 (1H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J= 1.8, 5.0 Hz), 7.19-7.36 (3H, m), 7.56 (1H, t, J= 3.2 Hz), 8.13 (1H, d, J= 5.0 Hz), 8.18 (1H, brs), 8.33 (1H, s).

- 20 参考例H 8 4

参考例H 8 3に準じ、4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンの代わりに、4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-ピリジルアミン、4-[4-(4-フルオロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チア

ゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-プロピルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンおよび4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

- 5 をそれぞれ用いて下記の参考例H化合物84-1～84-9を合成した。

参考例H化合物84-1 : N-[4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 139-140℃。

- 10 参考例H化合物84-2 : N-[4-[2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 156-157℃。

参考例H化合物84-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 126-127℃。

- 15 参考例H化合物84-4 : N-[4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 105-107℃。

参考例H化合物84-5 : N-[4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

- 20 融点 121-122℃。

参考例H化合物84-6 : N-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 152-153℃。

- 25 参考例H化合物84-7 : N-[4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 93-94℃。

参考例H化合物84-8 : N-[4-[2-エチル-4-(3-プロピルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 124-125℃。

参考例H化合物 8 4 - 9 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 171-172℃。

5 参考例H 8 5

参考例H 2 8に準じ、シクロヘキサンカルボニルクロリドの代わりに、塩化ブチリルを用いて下記の参考例H化合物 8 5を合成した。

参考例H化合物 8 5 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ブチルアミド

10 融点 88-89℃。

参考例H 8 6

参考例H 8 5に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンの代わりに、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンを用いて下記の参考例H化合物 8 6を合成した。

参考例H化合物 8 6 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ブチルアミド

融点 119-120℃。

参考例H 8 7

20 参考例H 8 5に準じ、塩化ブチリルの代わりに、塩化バレリルおよびヘキサノイルクロリドをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物 8 7 - 1および8 7 - 2を合成した。

参考例H化合物 8 7 - 1 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]バレルアミド

25 融点 81-82℃。

参考例H化合物 8 7 - 2 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ヘキサンアミド

融点 84-85℃。



## 参考例H 8 8

参考例H 8 6に準じ、塩化ブチリルの代わりに、塩化バレリルおよびヘキサノイルクロリドをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物8 8-1および8 8-2を合成した。

- 5 参考例H化合物8 8-1 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]バレルアミド

融点 109-110℃。

参考例H化合物8 8-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ヘキサンアミド

- 10 融点 114-115℃。

## 参考例H 8 9

参考例H 2 8に準じ、シクロヘキサンカルボニルクロリドの代わりに、シクロペンチルアセチルクロリドを用いて下記の参考例H化合物8 9を合成した。

- 15 参考例H化合物8 9 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]シクロペンチルアセトアミド

融点 85-86℃。

## 参考例H 9 0

- 20 参考例H 8 9に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンの代わりに、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンおよび4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物9 0-1および9 0-2を合成した。

参考例H化合物9 0-1 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]シクロペンチルアセトアミド

- 25 融点 121-122℃。

参考例H化合物9 0-2 : N-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]シクロペンチルアセトアミド

融点 149-150℃。

## 参考例H 9 1

N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピペリジル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド二塩酸塩

- 5 N-[4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド (1.44 g, 2.81 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 2N 塩酸 (4 mL) を加え、80℃で1時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残さをメタノールから再結晶して、表題化合物 0.87 g (収率 64%) を得た。

融点 193-195℃。

## 10 参考例H 9 2

- 参考例H 9 1 に準じ、N-[4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミドの代わりに、N-[4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミドを用いて  
15 下記の参考例H化合物 9 2 を合成した。

参考例H化合物 9 2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピペリジル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド二塩酸塩

融点 202-203℃。

## 参考例H 9 3

- 20 N-[4-[2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

- N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピペリジル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド二塩酸塩 (0.41 g, 0.84 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 懸濁液に塩化アセチル (0.13 mL, 1.8 mmol) およびトリエチルアミン (0.50 mL  
25 , 3.6 mmol) を順に加え、室温で30分かき混ぜた。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いした後、乾燥、濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、表題化合物 0.24 g (収率 62%) を得た。

融点 160-161℃。

参考例H 9 4

参考例H 9 3に準じ、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピペリジル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド二塩酸塩の代わりに、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-ピペリジル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド二塩酸塩を用いて下記の参考例H化合物9 4を合成した。

参考例H化合物9 4 : N-[4-[2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 174-175℃。

10 参考例H 9 5

参考例H 1 1に準じ、2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-ブロモ-1-(3-エチルフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩を用いて下記の参考例H化合物9 5を合成した。

15 参考例H化合物9 5 : 2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール

油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.18 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.46 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 2.62 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 3.10 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 6.86 (1H, t,  $J = 1.4$  Hz), 7.07 (1H, dt,  $J = 5.2, 1.4$  Hz), 7.16-7.30 (3H, m), 7.33 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

参考例H 9 6

N-シクロペンチル-4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン

25 2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール (0.51 g, 1.6 mmol) とシクロペンチルアミン (1.6 mL, 16 mmol) を140℃で12時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順に洗い、乾燥、濃縮した

。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、イソプロピルエーテルから再結晶して表題化合物0.40 g(収率 66 %)を得た。

融点 77-79℃。

5 参考例H 9 7

参考例H 9 6に準じ、シクロペンチルアミンの代わりに、シクロヘキシルアミンを用いて下記の参考例H化合物 9 7を合成した。

参考例H化合物 9 7 : N-シクロヘキシル-4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

10 融点 115-116℃。

参考例H 9 8

参考例H 5 7に準じ、4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾールの代わりに、N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミドおよびN-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミドをそれぞれ用いて、下記の参考例H化合物 9 8-1 および 9 8-2 を合成した。

参考例H化合物 9 8-1 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

20 融点 222-223℃。

参考例H化合物 9 8-2 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 238-239℃。

参考例H 9 9

25 参考例H 1 7に準じ、2-クロロチオベンズアミドの代わりに、3-(メチルチオ)チオプロピオンアミド、2-アミノ-1-メチル-2-チオキソエチルベンゾアートを用いて下記の参考例H化合物 9 9-1 および 9 9-2 を合成した。

参考例H化合物 9 9-1 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[2-(メチルチオ)エチル

] -1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 98-99℃。

参考例H化合物 99-2 : 1-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート

5 融点 89-91℃。

参考例H 100

参考例H 99に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩を用いて下記の参考例H化合物 100

10 -1および100-2を合成した。

参考例H化合物 100-1 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[2-(メチルチオ)エチル]-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 96-97℃。

参考例H化合物 100-2 : 1-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1, 3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート

15 )-1, 3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.89 (3H, d, J= 6.4Hz), 4.50 (2H, br s), 6.38-6.47 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J= 1.4, 5.6 Hz), 7.23-7.38 (3H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.58-7.66 (2H, m), 8.01 (1H, d, J= 5.6Hz), 8.11-8.16 (2H, m)。

20 参考例H 101

参考例H 100に準じ、3-(メチルチオ)チオプロピオンアミドの代わりに、3-(メチルチオ)チオアセトアミド、2,2-ジフルオロチオプロピオンアミドを用いて下記の参考例H化合物 101-1および101-2を合成した。

参考例H化合物 101-1 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)メチル-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

25 , 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 111-112℃。

参考例H化合物 101-2 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1,1-ジフルオロエチル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 131-132℃。

参考例H 1 0 2

- 参考例H 8 3に準じ、4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンの代わりに、
- 5 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[2-(メチルチオ)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[2-(メチルチオ)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1,1-ジフルオロエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、1-
- 10 [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート、1-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアートをそれぞれ用いて下記の参考例H化合物 1 0 2-1~1 0 2-6を合成した。

- 参考例H化合物 1 0 2-1 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-[2-(メチルチオ)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド
- 15

融点 85-86℃。

参考例H化合物 1 0 2-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[2-(メチルチオ)エチル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 91-92℃。

- 20 参考例H化合物 1 0 2-3 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 118-119℃。

参考例H化合物 1 0 2-4 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1,1-ジフルオロエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

- 25 融点 141-142℃。

参考例H化合物 1 0 2-5 : 1-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-プロピオニルアミノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート

融点 102-103℃。

参考例H化合物 102-6 : 1-[4-(3-クロロフェニル)-5-(2-プロピオニルアミノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート

融点 124-127℃。

参考例H 103

- 5 参考例H 81に準じ、4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンの代わりに、1-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート、エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタートを用いて下記の参考例H化合物 103-1 および 103-2を合成した。

参考例H化合物 103-1 : 1-[5-(2-アセチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート

融点 152-154℃。

- 15 参考例H化合物 103-2 : エチル [5-(2-アセチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート

融点 99-100℃。

参考例H 104

N-[4-[2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

- 20 1-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-プロピオニルアミノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート (1.63 g, 3.46 mmol) のメタノール (5 mL) とテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に0℃で1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温まで昇温した。反応混合物を室温で30分間かき混ぜ、溶媒を留去した。残さに炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、表題化合物 1.12 g (収率 89%) を得た。

融点 115-116℃。

## 参考例H105

- 参考例H104に準じ、1-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-プロピオニルアミノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアートの代わりに、1-[4-(3-クロロフェニル)-5-(2-プロピオニルアミノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアートを用いて、下記の参考例H化合物105を合成した。

参考例H化合物105 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 131-132℃

## 参考例H106

- 10 N-[4-[2-アセチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

- ジメチルスルホキシド(0.30 mL, 4.2 mmol)のジクロロメタン(1.0 mL)溶液をオギザリルクロリド(0.11 mL, 1.26 mmol)のジクロロメタン(2.0 mL)溶液に-78℃で加え、得られた反応溶液を15分間かき混ぜた。N-[4-[2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド(0.38 g, 1.0 mmol)のジクロロメタン(1.5 mL)溶液を反応混合物に加え、そのまま45分間かき混ぜた。反応混合物を-50℃に昇温し、トリエチルアミン(0.72 mL, 5.17 mmol)を混合物に滴下した。得られた反応混合物を30分間かき混ぜ、炭酸水素ナトリウム水溶液にあけた。混合物を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗った。得られた溶液を乾燥し、減圧下で濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1)で精製して結晶を得た。この結晶をイソプロピルエーテルから再結晶して、表題化合物 0.22 g (収率 58%)を得た。

融点 121-123℃

- 25 参考例H107

参考例H106に準じ、N-[4-[2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミドの代わりに、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリ



ジル]プロピオンアミドを用いて、下記の参考例H化合物107を合成した。

参考例H化合物107 : N-[4-[2-アセチル-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 115-117℃

5 参考例H108

N-エチル-N'-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]尿素

4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン(0.50 g, 1.7 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)の溶液にエチルイソシアナート(0.20 mL, 2.5 mmol)を加え、反応混合物を80℃で20時間かき混ぜた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗った。この溶液を乾燥、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して、表題化合物0.29 g(収率 47%)を得た。

15 融点 160-162℃

参考例H109

参考例H108に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-yl]-2-ピリジルアミンの代わりに、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンを用いて、下記の参考例H化合物109を合成した。

参考例H化合物109 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-N'-エチル尿素

融点 177-180℃

参考例H110

25 参考例H81に準じ、[4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンの代わりに、1-[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアートをを用いて、下記の参考例H化合物110を合成した。

参考例H化合物 1 1 0 : 1-[5-(2-アセチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアート

融点 110-113℃

参考例H 1 1 1

- 5 参考例H 1 0 4に準じ、1-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-プロピオニルアミノ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアートの代わりに、1-[5-(2-アセチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアートおよび1-[5-(2-アセチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチルベンゾアートを用いて、下記の参考例H化合物 1 1 1-1 および 1 1 1-2 を合成した。

参考例H化合物 1 1 1-1 : N-[4-[2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 99-102℃

- 15 参考例H化合物 1 1 1-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 142-145℃

参考例H 1 1 2

- 参考例H 1 0 6に準じ、N-[4-[2-(1-ヒドロキシエチル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミドの代わりに、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミドを用いて、下記の参考例H化合物 1 1 2 を合成した。

参考例H化合物 1 1 2 : N-[4-[2-アセチル-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 180-183℃

- 25 参考例H 1 1 3

参考例H 1 0 1に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩を用いて、下記の参考例H化合物 1 1

3-1 および 113-2 を合成した。

参考例H化合物 113-1 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(メチルチオ)メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

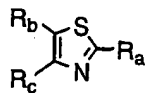
融点 113-114℃

- 5 参考例H化合物 113-2 : 4-[2-(1,1-ジフルオロエチル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 140-141℃

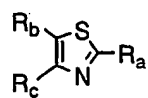
参考例H 1 ~ 113 で製造した化合物を表 55 ~ 表 75 に示す。

〔表 5 5〕



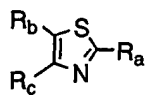
参考例化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
1	$-\text{NH}_2$			251-254
2	$-\text{NH}_2$			> 270 (dec)
3	$-\text{CH}_2\text{Me}$			162-163
4-1	$-\text{Me}$			
4-2				
5	$-\text{Me}$			
6	$-\text{NH}_2$			214-218
7-1	$-\text{NH}_2$			190-191
7-2	$-\text{NH}_2$			227-228
7-3	$-\text{NH}_2$			243-245
7-4	$-\text{NH}_2$			205-206
7-5	$-\text{NH}_2$			219-220
7-6	$-\text{NH}_2$			214-216

〔表 5 6〕



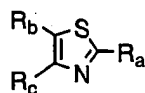
参考例化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
7-7	-NH <sub>2</sub>			256-258
7-8	-NH <sub>2</sub>			233-234
8	-NHMe			186-187

〔表 5 7〕



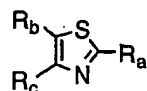
参考例B化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
9	-NHMe			164-165
10	-NMe <sub>2</sub>			77-79
11	-CH <sub>2</sub> Me			油状物
12	-CH <sub>2</sub> Me			102-103
13	-CH <sub>2</sub> Me			油状物
14-1				83-84
14-2				104-105
14-3				73-74
14-4				89-91
14-5				90-91
14-6				79-80
14-7	-CH <sub>2</sub> -			82-84
14-8	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -			64-65
14-9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -			油状物

[表 5 8]



参考例H化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / $^{\circ}\text{C}$
14-10	$-(\text{CH}_2)_3\text{Me}$			油状物
14-11	$-(\text{CH}_2)_2\text{Me}$			油状物
14-12	$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$			97-98
14-13				115-116
14-14				127-130
15				97-100
16-1				119-122
16-2				123-125
16-3				112-114
16-4				134-136
16-5				99-100
16-6				183-184
17				175-177

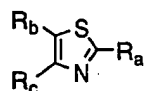
〔表 5 9〕



参考例化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
18-1				160-162
18-2	$-(CH_2)_3Me$			油状物
18-3	$-CH_2CF_3$			131-132
18-4	$-(CH_2)_2Me$			113-115
18-5	$-CH_2CO_2CH_2Me$			128-129
19	$-CO_2CH_2Me$			147-148
20-1	$-CH_2Me$			131-132
20-2	$-CH_2Me$			158-159
20-3	$-CH_2Me$			140-141
20-4	$-CH_2Me$			117-118
20-5	$-CH_2Me$			119-120
20-6	$-CH_2Me$			153-154
20-7	$-CH_2Me$			136-137
20-8	$-CH_2Me$			128-129

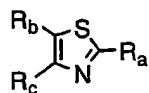


〔表 6 0〕



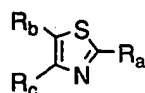
参考例化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
20-9	-CH <sub>2</sub> Me			134-135
20-10	-CH <sub>2</sub> Me			80-81
20-11	-CH <sub>2</sub> Me			72-74
20-12	-CH <sub>2</sub> Me			159-160
21-1	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			99-100
21-2	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me			154-155
22	-CH <sub>2</sub> Me			144-146
23-1	-Me			152-153
23-2				181-183
23-3	-Me			140-141
24	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H			132-133
25-1	-CO <sub>2</sub> H			156-157
25-2	-CO <sub>2</sub> H			135-136
26	-H			油状物

〔表 6 1〕



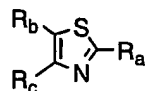
参考例化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
27-1	-H			91-92
27-2	-Me			142-143
28	-CH <sub>2</sub> Me			98-100
29-1	-CH <sub>2</sub> Me			123-125
29-2	-CH <sub>2</sub> Me			119-120
29-3	-CH <sub>2</sub> Me			油状物
29-4	-CH <sub>2</sub> Me			103-104
29-5	-CH <sub>2</sub> Me			油状物
30-1	-Me			112-115
30-2	-CH <sub>2</sub> Me			149-150
30-3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			144-145
30-4	-CH <sub>2</sub> Me			154-155
30-5				207-208

[表 6 2]



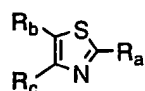
参考例化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
30-6	-CH <sub>2</sub> Me			油状物
30-7	-Me			134-135
30-8	-CH <sub>2</sub> Me			132-133
30-9	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			103-104
30-10	-CH <sub>2</sub> Me			187-188
30-11				187-188
30-12				119-120
31	-CH <sub>2</sub> Me			74-75
32	-CH <sub>2</sub> Me			67-69
33	-NH <sub>2</sub>			181-182
34-1	-NH <sub>2</sub>			188-189
34-2	-NH <sub>2</sub>			168-169

〔表 6 3〕



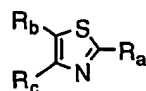
参考例化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
34-3	-NH <sub>2</sub>			169-170
35-1	-NH <sub>2</sub>			206-208
35-2				155-157
36-1	-NH <sub>2</sub>			194-195
36-2	-NHMe			211-212
36-3	-NHMe			170-172
36-4	-CH <sub>2</sub> Me			110-112
36-5				197-199
36-6	-CH <sub>2</sub> Me			117-118
36-7				154-156
36-8				200-202

〔表 6 4〕



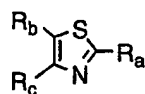
参考例化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
36-9	$-\text{CH}_2\text{Me}$			69-71
36-10	$-\text{CH}_2\text{Me}$			106-107
36-11	$-\text{CH}_2\text{Me}$			110-111
37-1	$-\text{CH}_2\text{Me}$			108-109
37-2				173-174
37-3				157-159
37-4				199-201
37-5				153-154
38	$-\text{NHCOMe}$			262-264
39	$-\text{NHCOMe}$			230-231
40-1	$-\text{NHCOMe}$			236-237

〔表 6 5〕



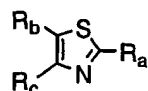
参考例化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
40-2	-NHCOMe			185-187
40-3	-NHCOMe			266-267
40-4	-NHCOMe			371-373
41	-NHCO-			175-178
42-1	-NHCO-			203-206
42-2	-NHCO-			267-268
42-3	-NHCO-			201-203
42-4	-NHCO-			215-216
42-5	-NHCO-			136-138
42-6	-NHCO-			229-231
42-7	-NHCO-			261-262
42-8	-NMeCO-			147-148

[表 6 6]



参考例化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
42-9				148-149
42-10				油状物
43				228-230
44-1				255-256
44-2				211-212
44-3				271-273
44-4				171-172
45				233-234
46-1				242-243
46-2				213-214
46-3				252-253
46-4				176-177

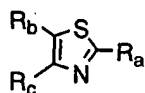
〔表 6 7〕



参考例化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
47				224-226
48-1				191-192
48-2				219-221
48-3				242-244
49				169-170
50				247-250
51				219-222
52				173-174
53-1				219-222
53-2				198-199
53-3				188-190
53-4				168-169

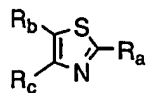


〔表 6 8〕



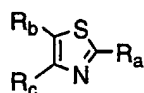
参考例化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
54				128-130
55				133-134
56-1				151-153
56-2				151-154
57				134-138
58-1				196-197
58-2				182-184
58-3				217-220
58-4				195-199
58-5				190-192
58-6				216-217
58-7				224-225

〔表 6 9〕



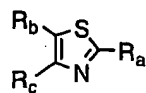
参考例H化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
58-8				122-123
59				255-256
60				350-351
61				149-151
62				156-158
63				194-195
64				154-155
65				80-82
66				200-201
67				180-182
68-1				197-198
68-2				油状物
69				油状物

[表 7 0]



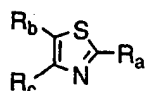
参考例H化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	付加物	融点 / °C
70-1	$-\text{CH}_2\text{Me}$				油状物
70-2	$-\text{CH}_2\text{Me}$				油状物
71	$-\text{CH}_2\text{Me}$				68-69
72					172-173
73				2HCl	非晶状粉末
74	$-\text{CH}_2\text{Me}$			2HCl	146-151
75-1	$-\text{CH}_2\text{Me}$				172-174
75-2	$-\text{CH}_2\text{Me}$				132-134
76	$-\text{CH}_2\text{Me}$				178-179
77	$-\text{CH}_2\text{Me}$				273-274
78	$-\text{CH}_2\text{Me}$				173-174
79-1	$-\text{CH}_2\text{Me}$				154-155
79-2	$-\text{CH}_2\text{Me}$				非晶状粉末

〔表 7 1〕



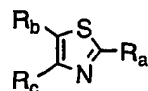
参考例H化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
80				143-145
81				非晶状粉末
82-1	-CH <sub>2</sub> Me			175-176
82-2	-CH <sub>2</sub> Me			190-191
82-3	-CH <sub>2</sub> Me			146-147
82-4	-CH <sub>2</sub> Me			142-143
82-5	-CH <sub>2</sub> Me			141-142
82-6	-CH <sub>2</sub> Me			190-191
82-7	-CH <sub>2</sub> Me			112-113
82-8	-CH <sub>2</sub> Me			116-117
82-9	-CH <sub>2</sub> Me			121-122
82-10	-Me			162-163
82-11	-H			149-150
82-12				181-182

〔表 7 2〕



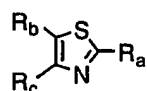
参考例H化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
83				非晶状粉末
84-1	$-\text{CH}_2\text{Me}$			139-140
84-2	$-\text{CH}_2\text{Me}$			156-157
84-3	$-\text{CH}_2\text{Me}$			126-127
84-4	$-\text{CH}_2\text{Me}$			105-107
84-5	$-\text{CH}_2\text{Me}$			121-122
84-6	$-\text{CH}_2\text{Me}$			152-153
84-7	$-\text{CH}_2\text{Me}$			93-94
84-8	$-\text{CH}_2\text{Me}$			124-125
84-9				171-172
85	$-\text{CH}_2\text{Me}$			88-89
86	$-\text{CH}_2\text{Me}$			119-120
87-1	$-\text{CH}_2\text{Me}$			81-82

〔表 7 3〕



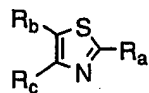
参考例H化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	付加物	融点 / $^{\circ}\text{C}$
87-2	$-\text{CH}_2\text{Me}$	$\text{Me}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}$ 			84-85
88-1	$-\text{CH}_2\text{Me}$	$\text{Me}(\text{CH}_2)_3\text{CONH}$ 			109-110
88-2	$-\text{CH}_2\text{Me}$	$\text{Me}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}$ 			114-115
89	$-\text{CH}_2\text{Me}$	 $\text{CH}_2\text{CONH}$ 			85-86
90-1	$-\text{CH}_2\text{Me}$	 $\text{CH}_2\text{CONH}$ 			121-122
90-2	$-\text{CH}_2\text{Me}$	 $\text{CH}_2\text{CONH}$ 			149-150
91		$\text{MeCONH}$ 		2HCl	193-195
92		$\text{MeCH}_2\text{CONH}$ 		2HCl	202-203
93	 $\text{NCOMe}$	$\text{MeCONH}$ 			160-161
94	 $\text{NCOMe}$	$\text{MeCH}_2\text{CONH}$ 			174-175
95	$-\text{CH}_2\text{Me}$		$\text{MeCH}_2$ 		油状物
96	$-\text{CH}_2\text{Me}$	 $\text{NH}$ 	$\text{MeCH}_2$ 		77-79
97	$-\text{CH}_2\text{Me}$	 $\text{NH}$ 	$\text{MeCH}_2$ 		115-116































〔表 7 4〕



参考例H化合物	$R_a$	$R_b$	$R_c$	融点 / °C
98-1				222-223
98-2				238-239
99-1	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$			98-99
99-2	$-\text{CH}(\text{Me})\text{OCO}$			89-91
100-1	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$			96-97
100-2	$-\text{CH}(\text{Me})\text{OCO}$			非晶状粉末
101-1	$-\text{CH}_2\text{SMe}$			111-112
101-2	$-\text{CF}_2\text{Me}$			131-132
102-1	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$			85-86
102-2	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$			91-92
102-3	$-\text{CH}_2\text{SMe}$			118-119
102-4	$-\text{CF}_2\text{Me}$			141-142
102-5	$-\text{CH}(\text{Me})\text{OCO}$			102-103
102-6	$-\text{CH}(\text{Me})\text{OCO}$			124-127

〔表 7 5〕



参考例H化合物	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>	融点 / °C
103-1	-CH(Me)OCO- 	MeCONH- 	Cl- 	152-154
103-2	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me	MeCONH- 	Cl- 	99-100
104	-CH(OH)Me	MeCH <sub>2</sub> CONH- 	Me- 	115-116
105	-CH(OH)Me	MeCH <sub>2</sub> CONH- 	Cl- 	131-132
106	-COMe	MeCH <sub>2</sub> CONH- 	Me- 	121-123
107	-COMe	MeCH <sub>2</sub> CONH- 	Cl- 	115-117
108	-CH <sub>2</sub> Me	MeCH <sub>2</sub> NHCONH- 	Me- 	160-162
109	-CH <sub>2</sub> Me	MeCH <sub>2</sub> NHCONH- 	Cl- 	177-180
110	-CH(Me)OCO- 	MeCONH- 	Me- 	110-113
111-1	-CH(OH)Me	MeCONH- 	Me- 	99-102
111-2	-CH(OH)Me	MeCONH- 	Cl- 	142-145
112	-COMe	MeCONH- 	Cl- 	180-183
113-1	-CH <sub>2</sub> SMe	H <sub>2</sub> N- 	Me- 	113-114
113-2	-CF <sub>2</sub> Me	H <sub>2</sub> N- 	Me- 	140-141



## 参考例 I 1

- |   |                  |        |
|---|------------------|--------|
|   | (1) 参考例H化合物 29-2 | 10.0mg |
|   | (2) 乳糖           | 60.0mg |
|   | (3) コーンスターチ      | 35.0mg |
| 5 | (4) ゼラチン         | 3.0mg  |
|   | (5) ステアリン酸マグネシウム | 2.0mg  |

参考例H化合物 29-2 10.0mgと乳糖 60.0mg及びコーンスターチ 35.0mgの混合物を10%ゼラチン水溶液 0.03ml (ゼラチンとして 3.0mg) を用い、1mmメッシュの篩を通して顆粒化した後、40℃で乾燥し再び篩過する。かくして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0mgと混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルク及びアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

## 参考例 I 2

- |    |                  |        |
|----|------------------|--------|
|    | (1) 参考例H化合物 29-2 | 10.0mg |
| 15 | (2) 乳糖           | 70.0mg |
|    | (3) コーンスターチ      | 50.0mg |
|    | (4) 可溶性デンプン      | 7.0mg  |
|    | (5) ステアリン酸マグネシウム | 3.0mg  |

参考例H化合物 29-2 10.0mgとステアリン酸マグネシウム 3.0mgを可溶性デンプンの水溶液 0.07ml (可溶性デンプンとして 7.0mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 70.0mg及びコーンスターチ 50.0mgと混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

## 参考例 I 3

- |    |                  |            |
|----|------------------|------------|
|    | (1) 参考例H化合物 29-2 | 5.0mg      |
| 25 | (2) 食塩           | 20.0mg     |
|    | (3) 蒸留水          | 全量 2ml とする |

参考例H化合物 29-2 5.0mg及び食塩 20.0mgを蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2ml のアンプルに充填する。

アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

#### 参考例 J 1

- |             |            |
|-------------|------------|
| (1) ロフェコキシブ | 5.0mg      |
| (2) 食塩      | 20.0mg     |
| 5 (3) 蒸留水   | 全量 2ml とする |

ロフェコキシブ 5.0mg および食塩 20.0mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

#### 参考例 J 2

- |                           |         |
|---------------------------|---------|
| 10 (1) ロフェコキシブ            | 50mg    |
| (2) ラクトース                 | 34mg    |
| (3) トウモロコシ澱粉              | 10.6mg  |
| (4) トウモロコシ澱粉 (のり状)        | 5mg     |
| (5) ステアリン酸マグネシウム          | 0.4mg   |
| 15 (6) カルボキシメチルセルロースカルシウム | 20mg    |
|                           | 計 120mg |

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

#### 参考例 I 4

- 参考例 I 1 ~ 3 の何れかの製剤と参考例 J 1 ~ 2 の何れかの製剤とを組み合わせる。

#### 参考例 K 1

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、ColdSpring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法又は試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

- 25 (1) ヒト p38 MAPキナーゼ遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒト p38 MAPキナーゼ遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Han らの報告 (Science 265 (5173), 808-811

(1994)) の p 3 8 MAPキナーゼ遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット P 3 8-U: 5' -ACCACTCGAGATGGACTACAA  
GGACGACGATGACAAGTCTCAGGAGAGGCCACGTT  
CTACC-3' [配列番号15] 及びPAG-L: 5' -ACCCGGTAC  
5 CACCAGGTGCTCAGGACTCCATCTCT-3' [配列番号16]  
] を用いたPCR法により行った。

PCR反応はAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2  $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液3  $\mu$ L、12.5  $\mu$ Mプライマー溶液  
10 各2.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水10  $\mu$ Lを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓cDNA (1ng/mL) を1  $\mu$ L、10xLA PCR Buffer 3  $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液1  $\mu$ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水24.5  $\mu$ Lを混合した。調製した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造)  
15 ) を1個添加し、70℃ で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加え PCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。更に、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを 35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、p 3 8 MAP  
20 APキナーゼ遺伝子を含む1.1kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入することによりプラスミドpHP38を作製した。

プラスミドpFASTBAC1 (CIBCOBRL) の4.8kb XhoI-KpnI断片と上記プラスミドpHP38の1.1kb XhoI-KpnI断片とを連結し、プラスミドpFBHP38を作製した。  
25

プラスミドpFBHP38及びBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38を調製した。

## (2) ヒトMKK 3 遺伝子のクローニングと組換えバキュロウイルスの調製

ヒトMKK 3 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Derijard, B. らの報告 (Science 267 (5198), 682-685 (1995)) のMKK 3 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット MKK-U

5 : 5' -ACAAGAATTCATAACATATGGCTCATCATCATCATCATCATTTCCAAGCCACCCGACCCCAA-3' [配列番号17] 及び MKK-L : 5' -TCCCGTCTAGACTATGAGTCTTCTCCCAGGAT-3' [配列番号18] を用いたPCR法により行った。

10 PCR反応はAmpl i Wax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたHot Start法で行った。下層混液として、10xLA PCR Buffer 2  $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液3  $\mu$ L、12.5  $\mu$ Mプライマー溶液各2.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水10  $\mu$ Lを混合した。上層混液としては、鋳型としてヒト腎臓cDNA (1ng/mL) を1  $\mu$ L、10xLA PCR Buffer

15 r 3  $\mu$ L、2.5mM dNTP溶液1  $\mu$ L、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造) 0.5  $\mu$ L、滅菌蒸留水24.5  $\mu$ Lを混合した。調製した下層混液にAmpl i Wax PCR Gem 100 (宝酒造) を1個添加し、70℃で5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキン

20 ンエルマー社) にセットした後、95℃で2分間処理した。更に、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、MKK 3 遺伝子を含む1.0kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7Blue-T vector (宝酒造) に挿入し、プラスミドpHMKK 3を得た。

25 MKK 3 を構成的活性型 (189番目のSerをGlu、193番目のThrをGlu) に変異させるためにプライマーセット SER-U : 5' -GGCTACTTGGTGGACGAGGTGGCCAAGGAGATGGATGCCGGCTGC-3' [配列番号19] 及び SER-L : 5' -GCAGCCGGC

ATCCATCTCCTTGGCCACCTCGTCCACCAAGTAGCC  
 -3'〔配列番号20〕を用いて、QuikChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene) により変異を導入し、pcaMKK3を得た。

- 5 プラスミドpFASTBAC1 (GIBCOBRL) の4.8kb EcoRI-XbaI断片と上記プラスミドpcaMKK3の1.0kb EcoRI-XbaI断片を連結し、プラスミドpFBcaMKK3を作製した。

- プラスミドpFBcaMKK3とBAC-TO-BAC Baculovirus Expression System (GIBCOBRL) を用いて組換え  
 10 バキュロウイルスのウイルスストックBAC-caMKK3を調製した。

### (3) 活性型p38 MAPキナーゼの調製

- Sf-21細胞を $1 \times 10^6$  cells/mLとなるように100mL Sf-900II SFM培地 (GIBCOBRL) に播種した後、27℃で24時間培養した。組換えバキュロウイルスのウイルスストックBAC-HP38とB  
 15 AC-caMKK3をそれぞれ0.2mL添加した後、更に48時間培養した。培養液から遠心分離 (3000rpm、10min) により、細胞を分離した後、PBSで細胞を2回洗浄した。細胞を10mL Lysis buffer (25mM HEPES (pH7.5), 1% TritonX, 130mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM DTT, 25mM  $\beta$ -glycerophosphate, 20mM leupeptin, 1mM APMSF, 1mM Sodium orthovanadate) に懸濁した後、ホモジナイザー (POLYTRON) で20000rpm、2分間処理を2回行うことで細胞を破碎した。遠心分離 (40000rpm、45分間) して得た上清からAnti-FLAG M2 Affinity Gel (イーストマン・ケミカル社)  
 20 を用いて、活性型p38 MAPキナーゼを精製した。  
 25

### (4) 酵素阻害活性の測定

260ngの活性型p38 MAPキナーゼ及び1 $\mu$ gのMyelin Basic Proteinを含む37.5 $\mu$ L反応溶液 (25mM HEPES (

- pH 7.5), 10mM Magnesium Acetate) にDMSOに溶解した供試化合物を2.5  $\mu$ L添加した後、30℃で5分間保温した。ATP溶液 (2.5  $\mu$ M ATP, 0.1  $\mu$ Ci [ $g-^{32}P$ ] ATP) を10  $\mu$ L添加することにより反応を開始した。30℃で60分間反応させた後、20% TCA
- 5 溶液を50  $\mu$ L添加することで反応を停止した。反応溶液を0℃、20分間放置した後、セルハーベスター (パッカードジャパン) を用いて、GF/C filter (パッカードジャパン) に酸不溶画分をトランスファーし、250mM  $H_3PO_4$ で洗浄した。45℃で60分間乾燥させた後、Microscint 0 (パッカードジャパン) を40  $\mu$ L添加し、トップカウント (パッカードジャパン)
- 10 パン) で放射活性を測定した。 $^{32}P$ の酸不溶画分への取り込みを50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度 ( $IC_{50}$ 値) をPRISM2.01 (グラフパッドソフトウェア社) にて算出した。結果を表76に示す。

[表76]

参考例H化合物番号	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)
30-2	0.12
34-2	0.002
36-10	0.055
46-4	0.082
58-7	0.021

## 参考例K2

15 TNF  $\alpha$  産生阻害活性の測定

- 1%非働化ウシ胎児血清 (ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、国名:アメリカ) 及び10mM HEPES (pH 7.5) を含むPRMI1640培地 (ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製) で培養したTHP-1細胞を96ウェルプレートへ $1 \times 10^5$  cells/wellとなるように播種した後、DMSOに溶解した供試化合物を1  $\mu$ L添加した。37℃で1時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS (和光純薬) を最終濃度5  $\mu$ g/mLとなるように添
- 20

- 加した。37℃で4時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、遠心分離により上清を得た。上清中のTNF- $\alpha$ 濃度をELISA (R&D Systems社、Quantikine Kit) により測定した。TNF- $\alpha$ 産生を50%阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>値) をPRISM2.01 (グラフィッドソフトウェア社) にて算出した。結果を表77に示す。

[表77]

参考例H化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
30-2	0.010
34-2	0.0099
36-10	0.0011
46-4	0.017
58-7	0.0084

以上の結果より、本発明の化合物は優れたp38 MAPキナーゼ阻害作用及びTNF- $\alpha$ 産生阻害作用を有することがわかる。

## 参考例L1

## 10 1-ブロモ-3-エチルベンゼン

- 3-エチルアニリン(10.0 g, 82.5 mmol)の50%硫酸水溶液(43.6 g)に0℃で亜硝酸ナトリウム(6.83 g, 99.0 mmol)の水溶液(16.5 mL)を30分かけて滴下した。得られた反応混合物を0℃で45分間かき混ぜた。このジアゾニウム塩の溶液を、ゆるやかに加熱還流している臭化銅(I)(12.4 g, 86.6 mmol)の48%臭化水素酸溶液(82.5 mL)に少しずつ加えた。加えた後、反応混合物を30分間加熱還流した。
- 15 反応混合物を室温に冷やしてエチルエーテルで抽出した。抽出液を1N-水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、ろ過、乾燥して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 20 : 1)で精製して表題化合物6.13 g(収率40%)を得た。

## 20 油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.23 (3H, t, J= 7.5Hz), 2.63 (2H, q, J= 7.5Hz), 7.11-7.20 (2H, m), 7.28-7.38 (2H, m).

## 参考例 L 2

参考例 L 1 に準じ、3-エチルアニリンの代わりに、3-(1-メチルエチル)アニリンを用いて下記の参考例化合物 L 2 を合成した。

参考例 L 化合物 2 : 1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼン

5 油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.24 (6H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.77-2.99 (1H, m), 7.03-7.16 (2H, m), 7.27-7.34 (1H, m), 7.37 (1H, s).

## 参考例 L 3

3-エチル安息香酸

- 10 アルゴン雰囲気下、1-ブロモ-3-エチルベンゼン(5.1 g, 28 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(45 mL)を、マグネシウム片(0.74 g, 31 mmol)のテトラヒドロフラン混合物(5.0 mL)に滴下し、そのまま 30 分間かき混ぜた。粉碎したドライアイスに反応混合物を加えてそのまま 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1)で精製して表題化合物 3.87 g(収率 93%)を得た。

油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.28 (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.73 (2H, q,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.34-7.50 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m).

20 参考例 L 4

参考例 L 3 に準じ、1-ブロモ-3-エチルベンゼンの代わりに、1-ブロモ-3-(1-メチルエチル)ベンゼンおよび 1-ブロモ-4-フルオロ-3-メチルベンゼンをそれぞれ用いて下記の参考例 L 化合物 4-1 および 4-2 を合成した。

参考例 L 化合物 4-1 : 3-(1-メチルエチル)安息香酸

25 油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.29 (6H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.98-3.06 (1H, m), 7.38-7.54 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m).

参考例 L 化合物 4-2 : 4-フルオロ-3-メチル安息香酸



融点 165-167℃。

参考例 L 5

3-エチルベンゾイルクロリド

3-エチル安息香酸(9.40 g, 62.6 mmol)を 0℃で塩化チオニル(45 mL)にゆっくり加え、N,N-ジメチルホルムアミド(3 滴)を滴下した。得られた反応混合物をそのまま 2 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 L 6

参考例 L 5 に準じ、3-エチル安息香酸の代わりに、3-(1-メチルエチル)安息香酸、4-フルオロ-3-メチル安息香酸をそれぞれ用いて下記の参考例化合物 L 6-1 および L 6-2 を合成した。

参考例 L 化合物 6-1 : 3-(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 L 化合物 6-2 : 4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリド

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例 L 7

N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

プロピレンイミン(12 mL, 0.15 mol)のテトラヒドロフラン(160 mL)溶液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液に加えた。この混合物に 0℃で 4-クロロベンゾイルクロリド(25 g, 0.14 mol)を滴下した。滴下終了後、更に 30 分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去し、表題化合物 25 g(収率 89%)を得た。

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5Hz), 2.15 (1H, d, J= 2.9Hz), 2.51-2.66 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.93-8.01 (2H, m).

参考例 L 8

参考例 L 7 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、3-クロロベンゾイルクロリド、3-メチルベンゾイルクロリド、3-エチルベンゾイルクロリド、3-

(1-メチルエチル)ベンゾイルクロリド、4-フルオロ-3-メチルベンゾイルクロリドおよび 3-フルオロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 L 8-1 ~ L 8-6 を合成した。

参考例 L 化合物 8-1 : N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン

5 油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 5.1\text{Hz}$ ), 2.17 (1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 2.53-2.68 (2H, m), 7.40 (1H, dd,  $J = 7.7, 8.1\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, ddd,  $J = 1.5, 2.2, 8.1\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, dt,  $J = 7.7, 1.5\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J = 1.5, 2.2\text{Hz}$ ).

参考例 L 化合物 8-2 : N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

10 油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.39 (3H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 2.41 (3H, s), 2.51-2.66 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m).

参考例 L 化合物 8-3 : N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.27 (3H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J = 2.9\text{Hz}$ ), 2.52-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, q,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 7.32-7.41 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

参考例 L 化合物 8-4 : N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン

油状物。

20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.29 (6H, d,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 1.40 (3H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J = 3.7\text{Hz}$ ), 2.51-2.64 (2H, m), 2.87-3.10 (1H, m), 7.33-7.46 (2H, m), 7.84 (1H, dt,  $J = 7.0, 1.8\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, s).

参考例 L 化合物 8-5 : N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

25  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.39 (3H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 2.14 (1H, d,  $J = 3.4\text{Hz}$ ), 2.33 (s, 3H), 2.51-2.61 (2H, m), 7.06 (1H, t,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.81-7.90 (2H, m).

参考例 L 化合物 8-6 : N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (3H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 2.16 (1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 2.52-2.68 (2H, m), 7.25 (1H, ddd,  $J = 1.1, 2.6, 8.4\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, ddd,  $J = 5.5, 7.7, 8.1\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, ddd,  $J = 1.5, 2.6, 8.1\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, ddd,  $J = 1.1, 1.5, 7.7\text{Hz}$ ).

5 参考例 L 9

2-フルオロ-4-メチルピリジン

ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 33 巻, 1667-1675 頁, 1990 年に記載の方法に準じて合成した。

10 沸点 82-86°C (10kPa)。

参考例 L 10

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン

シンセシス (Synthesis), 877-882 頁, 1996 年あるいはジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry), 61 15 巻, 4810-4811 頁, 1996 年に記載の方法に従って合成した。

参考例 L 11

2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (44 mL, 0.31 mol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を -78°C に冷却し、かき混ぜながら 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (190 mL, 0.31 mol) を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、  
20 続いて 2-フルオロ-4-メチルピリジン (34.5 g, 0.31 mol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を加えた。反応混合物を -10°C で 30 分間かき混ぜた。反応溶液を -78°C に冷却し N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン (52 g, 0.30 mol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後室温で 2 時間かき  
25 混ぜた。反応混合物に水 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶することにより表題化合物 35 g (収率 52%) を得た。

融点 66-67°C。

## 参考例 L 1 2

参考例 L 1 1 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例化合物 1 2 を合成した。

- 5 参考例 L 化合物 1 2 : 1-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン  
融点 84-86℃。

## 参考例 L 1 3

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

- 10 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルピリジン(146 g, 0.700 mol)の無水テトラヒドロフラン(1.30 L)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(875 mL, 1.40 mol)を滴下した。滴下終了後 0℃で 30 分間かき混ぜた後、-78℃に冷却した。N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン(123 g, 0.700 mol)の無水テトラヒドロフラン(130 mL)溶液を滴下した。滴下  
15 終了後、-78℃で 1 時間かき混ぜた後、室温に昇温し、1 時間かき混ぜた。反応混合物に飽和食塩水(1.30 L)を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、あわせた有機層を乾燥濃縮した。この粗結晶を酢酸エチルから再結晶することにより表題化合物 185 g (収率 81%)を得た。

融点 144-146℃。

- 20 参考例 L 1 4

参考例 L 1 3 に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(3-クロロベンゾイル)プロピレンイミン、N-[3-(1-メチルエチル)ベンゾイル]プロピレンイミン、N-(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(4-クロロベンゾイル)プロピレンイ  
25 ミンおよび N-(3-エチルベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例化合物 1 4-1 ~ 1 4-6 を合成した。

参考例化合物 1 4-1 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノン

融点 152-153℃。

参考例化合物 1 4 - 2 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン

融点 176-177℃。

- 5 参考例化合物 1 4 - 3 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン

融点 143-144℃。

参考例化合物 1 4 - 4 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)エタノン

- 10 融点 164-165℃。

参考例化合物 1 4 - 5 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-クロロフェニル)エタノン

融点 155-156℃。

参考例化合物 1 4 - 6 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-エチルフェニル)エタノン

15

融点 122-123℃。

参考例 L 1 5

2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン

- 20 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン(50.0 g, 0.153 mol)を 2N-塩酸(260 mL)に加え、混合物を 100℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥、濃縮した。粗結晶をイソプロピルエーテルで洗い、表題化合物 29.1 g(収率 84%)を得た。

融点 119-120℃。

- 25 参考例 L 1 6

参考例 L 1 5 に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノンの代わりに 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノンを用いて、下記の参考例化合物 1 6 を

合成した。

参考例L化合物16：2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノン

融点 173-175℃。

参考例L17

5 N-[4-[2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド

2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン(24.0 g, 0.106 mol)のアセトニトリル(500 mL)溶液にベンゾイルクロリド(27.0 mL, 0.233 mol)を0℃で加えた。得られた混合物にトリエチルアミン(35.6 mL, 0.256 mol)を滴下し、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取した。

10 水層を酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。抽出液を乾燥、濃縮した。得られた残渣と固体をテトラヒドロフラン(450 mL)とメタノール(10 mL)の溶液に溶かし、1N-水酸化ナトリウム水溶液(256 mL)を加えた。反応混合物を2時間かき混ぜ、濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1)で精製し、得られた油状物をエチルエーテルで結晶化して、表題化合物 19.5 g(収率 56%)を得た。

融点 67-69℃。

参考例L18

参考例L17に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノンの代わりに2-(2-アミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノンを用いて、下記の参考例L化合物18を合成した。

参考例L化合物18：N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 121-123℃。

25 参考例L19

2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エ

タノン(185 g, 0.566 mol)の酢酸(400 mL)溶液に臭素(29.2 mL, 0.566 mol)を加え、混合物を 80℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残渣をアセトニトリル-酢酸エチルで結晶化させて、表題化合物 171 g(収率 78%)を得た。

融点 182-185℃。

## 5 参考例 L 20

- 参考例 L 19 に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノンの代わりに 2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン、1-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-クロロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-エチルフェニル)エタノンおよび 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例 L 化合物 20-1 ~ 20-8 をそれぞれ合成した。

参考例 L 化合物 20-1 : 2-ブロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

- 20 参考例 L 化合物 20-2 : 2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.52-7.56 (1H, m), 7.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.77-7.82 (1H, m), 8.05-8.09 (1H, m), 8.16 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 5.2 Hz), 10.23 (1H, br s).

参考例 L 化合物 20-3 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 199-200℃。

参考例 L 化合物 20-4 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-[3-(1-メチル  
エチル)フェニル]エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.24 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.00 (1H, septet, J = 6.6 Hz), 7  
5 .15 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.46-7.65 (2H, m), 7.88-7.98 (4H, m), 8.09 (1  
H, br s).

参考例 L 化合物 20-5 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-フルオロフェ  
ニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 206-207℃。

10 参考例 L 化合物 20-6 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-クロロフェ  
ニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 202-203℃。

参考例 L 化合物 20-7 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-エチルフェ  
ニル)エタノン臭化水素酸塩

15 融点 46-47℃。

参考例 L 化合物 20-8 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-フルオロ-  
3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 225-226℃。

参考例 L 21

20 N-[4-[1-ブロモ-2-(3-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-ピリジル]ベンズア  
ミド臭化水素酸塩

N-[4-[2-(3-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド (19.  
0 g, 57.5 mmol) の酢酸 (60 mL) 溶液に臭素 (3.0 mL, 57.5 mmol) を室温で 1 時間  
かけて滴下し、反応混合物をそのまま 2 時間かき混ぜた。析出した粗結晶をろ過  
25 し、酢酸エチルで洗い、表題化合物 25.4 g (収率 90%) を得た。

融点 203-206℃。

参考例 L 22

参考例 L 21 に準じ、N-[4-[2-(3-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-ピリ



ジル]ベンズアミドの代わりに N-[4-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミドを用いて、下記の参考例 L 化合物 2 2 を合成した。

参考例 L 化合物 2 2 : N-[4-[1-ブromo-2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド臭化水素酸塩

5 融点 212-213℃。

参考例 L 2 3

チオブチルアミド

ブチロニトリル(10.0 g, 145 mol)を 4N-塩化水素の酢酸エチル溶液(100 mL)に溶かした。この溶液にジチオリン酸-0,0-ジエチル(26.7 mL, 0.160 mol)を加え、混合物を室温で 22 時間かき混ぜた。反応混合物に水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。ろ液を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製し、表題化合物 6.68 g(収率 45%)を得た。

油状物

15 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.72-1.93 (2H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.6Hz), 7.02 (1H, br s), 7.77 (1H, br s)。

参考例 L 2 4

参考例 L 2 3 に準じ、ブチロニトリルの代わりに、1-メチルピペリジン-4-カルボニトリルを用いて、下記の参考例 L 化合物 2 4 を合成した。

20 参考例 L 化合物 2 4 : 1-メチルピペリジン-4-カルボチオアミド

融点 216-220℃。

参考例 L 2 5

[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

25 2-ブromo-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩 [2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノンの代わりに、2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン(8.46 g, 36.9 mmol)を用いて参考例 L 1 9 に従って合成した。] とチオ尿

素(3.03 g, 39.8 mmol)のアセトニトリル(50 mL)混合物にトリエチルアミン(5.2 mL, 37.3 mmol)を加え、80℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、析出した固体をろ取した。得られた固体を水洗いした後、乾燥した。粗結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 3.67 g(収率 35 %)を得た。

融点 214-218℃。

#### 参考例 L 26

2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール

2-ブromo-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩(11 g, 29 mmol)とチオプロピオンアミド(2.7 g, 30 mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)溶液を室温で14時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1)で精製して表題化合物 3.3 g(収率 38 %)を得た。

15 油状物

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.64 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.34 (3H, s), 3.10 (2H, q, J = 7.6Hz), 6.84-6.86 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.13-7.25 (3H, m), 7.37 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 5.6Hz).

#### 参考例 L 27

20 参考例 L 26 に準じ、2-ブromo-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-ブromo-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩を用いて、下記の参考例 L 化合物 27 を合成した。

参考例 L 化合物 27 : 2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール

25

融点 102-103℃。

#### 参考例 L 28

4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミ

ン

- 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩(125 g, 0.323 mol)とチオプロピオンアミド(28g, 0.314 mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1200 mL)溶液を室温で14時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った後、乾燥、濃縮した。粗結晶をヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1で洗って、表題化合物 76.0 g(収率 82%)を得た。

融点 144-146℃。

## 参考例L 29

- 10 参考例L 28に準じ、チオプロピオンアミドの代わりに、チオブチルアミドを用いて下記の参考例L化合物29を合成した。

参考例L化合物29 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 113-115℃。

- 15 参考例L 30

- 参考例L 28に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(3-エチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩および2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-プロモ-1-[3-(1-メチルエチル)フェニル]エタノン臭化水素酸塩をそれぞれ用いて下記の参考例L化合物30-1~30-5を合成した。

- 25 参考例L化合物30-1 : 4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 153-154℃。

参考例L化合物30-2 : 4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-

5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 136-137℃。

参考例L化合物 30-3 : 4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

5 融点 128-129℃。

参考例L化合物 30-4 : 4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 134-135℃。

参考例L化合物 30-5 : 4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

10

融点 80-81℃。

参考例L 31

[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

15 [5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.29 g, 1.0 mmol)とベンジルアミン(1.2 mL, 11 mmol)の混合物を 150℃で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で  
20 精製して表題化合物 0.16 g(収率 41%)を得た。

融点 178-179℃。

参考例L 32

参考例L 31に準じ、ベンジルアミンの代わりに、シクロヘキシルアミンおよびシクロペンチルアミンをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物 32-1 およ  
25 び 32-2を合成した。

参考例L化合物 32-1 : [5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 168-169℃。

参考例L化合物 3 2 - 2 : [5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 169-170°C。

参考例L 3 3

- 5 N-シクロペンチル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール (0.48 g, 1.6 mmol) とシクロペンチルアミン (1.6 mL, 16 mmol) の混合物を 14 時間加熱還流させた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物 0.19 g (収率 33%) を得た。

10

融点 117-118°C。

参考例L 3 4

- 15 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-N-[(1S)-1-フェニルエチル]-2-ピリジルアミン塩酸塩

4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール (0.35 g, 1.1 mmol) と (S)-1-フェニルエチルアミン (1.4 mL, 11 mmol) の混合物を 150°C で 16 時間かき混ぜた。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗いし、乾燥、濃縮した。得られた油状物を 10% 塩酸-メタノールで処理して表題化合物 0.27 g (収率 56%) を得た。

20

融点 165-166°C。

参考例L 3 5

- 25 N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン (0.80 g, 2.7 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に、フェニルアセチル

ロリド (0.47 mL, 3.0 mmol) を加え、得られた混合物にトリエチルアミン (0.41 mL, 3.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル = 20 : 1 ~ 4 : 1) で精製し、イソプロピルエーテルから結晶化することにより表題化合物 0.75 g (収率 67%) を得た。

融点 107-108℃。

#### 参考例 L 3 6

参考例 L 3 5 に準じ、フェニルアセチルクロリドの代わりに、プロピオニルクロリドを用いて、下記の参考例 L 化合物 3 6 を合成した。

参考例 L 化合物 3 6 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 103-104℃。

#### 参考例 L 3 7

参考例 L 3 5 に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルの代わりに、4-[4-(3-メチルフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンおよび 4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンをそれぞれ用いて、下記の参考例 L 化合物 3 7-1 ~ 3 7-5 を合成した。

参考例 L 化合物 3 7-1 : N-[4-[2-プロピル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 109-111℃。

参考例 L 化合物 3 7-2 : N-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 150-151℃。

参考例L化合物 37-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 113-114℃。

参考例L化合物 37-4 : N-[4-[2-エチル-4-(3-エチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 155-156℃。

参考例L化合物 37-5 : N-[4-[2-エチル-4-[3-(1-メチルエチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 112-113℃。

10 参考例L 38

N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-2-チオフエンカルボキサミド

4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン(0.50 g, 1.7 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、2-チオフエンカルボニルクロリド(0.36 mL, 3.4 mmol)を加え、得られた混合物にトリエチルアミン(0.52 mL, 3.7 mmol)を加えた。反応混合物を室温で10分間かき混ぜた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、乾燥、濃縮した。残渣を濃塩酸(5 mL)に溶解し、40℃で14時間かき混ぜた。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。

15 抽出液を乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、イソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化することにより表題化合物 0.56 g(収率 82%)を得た。

融点 102-103℃。

参考例L 39

25 参考例L 38に準じ、2-チオフエンカルボニルクロリドの代わりに、3-チオフエンカルボニルクロリド、4-メトキシベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、3-フルオロベンゾイルクロリド、4-フルオロベンゾイルクロリドおよび3,5-ジクロロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物 3

9-1~39-6を合成した。

参考例L化合物39-1 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-チオフェンカルボキサミド

融点 99-101℃。

- 5 参考例L化合物39-2 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-4-メトキシベンズアミド

融点 124-125℃。

参考例L化合物39-3 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-4-メチルペンズアミド

- 10 融点 105-106℃。

参考例L化合物39-4 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-3-フルオロベンズアミド

融点 101-102℃。

- 15 参考例L化合物39-5 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]-4-フルオロベンズアミド

融点 110-111℃。

参考例L化合物39-6 : 3,5-ジクロロ-N-[4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 77-78℃。

- 20 参考例L40

参考例L38に準じ、2-チオフェンカルボニルクロリドの代わりにベンゾイルクロリドを、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンの代わりに、4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンおよび4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物40-1および40-2を合成した。

- 25 参考例L化合物40-1 : N-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

参考例L化合物40-1 : N-[4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド



融点 138-139℃。

参考例L化合物 40-2 : N-[4-[2-エチル-4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 108-109℃。

5 参考例L 41

N-[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.52 g, 1.4 mmol)と 4-ジメチルアミノピリジン(0.051g, 0.42 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶液に、ニコチノイルクロリド塩酸塩(0.37 g, 2.1 mmol)を加え、80℃で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。生成した結晶をイソプロピルエーテルで結晶化して表題化合物 0.28 g(収率 59%)を得た。

15 融点 220-222℃。

参考例L 42

6-クロロ-N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.50 g, 1.4 mmol)と 4-ジメチルアミノピリジン(0.052g, 0.43 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶液に、6-クロロニコチノイルクロリド塩酸塩(0.46 g, 2.1 mmol)を加え、80℃で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、生成した結晶をエタノールから再結晶して表題化合物 0.30 g(収率 42%)を得た。

25 融点 211-212℃。

参考例L 43

参考例 L 4 2 に準じ、[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用いて、下記の参考例 L 化合物 4 3 を合成した。

- 5 参考例 L 化合物 4 3 : 6-クロロ-N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 255-256℃。

#### 参考例 L 4 4

- 10 N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

- 15 N-[4-[1-ブロモ-2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド臭化水素酸塩(0.60 g, 1.2 mmol)と 1-メチルピペリジン-4-カルボチオアミド(0.19 g, 1.18 mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液を室温で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った後、乾燥、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(充填剤 Chromatorex NH DM1020 (商品名、富士シリシア化学製)、ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1)で精製し、生成した結晶を酢酸エチルで再結晶して、表題化合物 0.26 g(収率 46%)を得た。

融点 151-152℃。

- 20 参考例 L 4 5

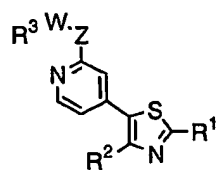
参考例 L 4 4 に準じ、N-[4-[1-ブロモ-2-(3-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド臭化水素酸塩のかわりに N-[4-[1-ブロモ-2-(3-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-2-ピリジル]ベンズアミド臭化水素酸塩を用いて下記の参考例 L 化合物 4 5 を合成した。

- 25 参考例 L 化合物 4 5 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 125-127℃。

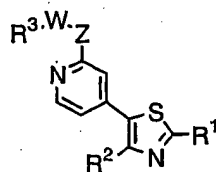
参考例 L 3 2 ~ 4 5 で製造した化合物を表 7 8 および表 7 9 に示す。

[表 7 8]



参考例1化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	付加物	融点 / °C
32-1		-	-NH-	-NH <sub>2</sub>			168-169
32-2		-	-NH-	-NH <sub>2</sub>			169-170
33		-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			117-118
34		(S) -CHMe-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		HCl	165-166
35		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			107-108
36	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			103-104
37-1		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me			109-111
37-2		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			150-151
37-3		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			113-114
37-4		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			155-156
37-5		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			112-113
38		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			102-103
39-1		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me			99-101

〔表 7 9〕



参考例化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 / °C
39-2		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		124-125
39-3		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		105-106
39-4		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		101-102
39-5		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		110-111
39-6		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		77-78
40-1		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		138-139
40-2		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		108-109
41		-CH <sub>2</sub> -	-NH-	-NHCO-		220-222
42		-	-NH-	-NHCO-		211-212
43		-	-NH-	-NHCO-		255-256
44		-CO-	-NH-	-		151-152
45		-CO-	-NH-	-		125-127

## 参考例 L 4 6

参考例 L 7 に準じ、4-クロロベンゾイルクロリドの代わりに、ベンゾイルクロリド、3-メトキシベンゾイルクロリド、4-メチルベンゾイルクロリド、3-ブロモベンゾイルクロリド、2-チオフェンカルボニルクロリドおよび 4-フルオロベンゾイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例 L 化合物 4 6 - 1 ~ 4 6 - 6 を合成した。

参考例 L 化合物 4 6 - 1 : N-ベンゾイルプロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40 (3H, d, J= 6.0 Hz), 2.15 (1H, d, J=3.2 Hz), 2.52-2.67 (2H, m), 7.40-7.61 (3H, m), 7.98-8.07 (2H, m).

参考例 L 化合物 4 6 - 2 : N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.9 Hz), 2.14 (1H, d, J=2.9 Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, ddd, J=1.1, 2.6, 8.4 Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.4, 7.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.5, 2.6 Hz), 7.63 (1H, ddd, J=1.1, 1.5, 7.3 Hz).

参考例 L 化合物 4 6 - 3 : N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.12 (1H, d, J= 2.9 Hz), 2.42 (3H, s), 2.50-2.62 (2H, m), 7.25 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.92 (2H, d, J= 8.1 Hz).

参考例 L 化合物 4 6 - 4 : N-(3-ブロモベンゾイル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.40 (3H, d, J= 5.2 Hz), 2.16-2.18 (1H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 7.34 (1H, t, J= 7.9 Hz), 7.65-7.71 (1H, m), 7.95 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.16 (1H, t, J= 1.8 Hz).

参考例 L 化合物 4 6 - 5 : N-(2-チオフェンカルボニル)プロピレンイミン

油状物。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.43 (3H, d, J= 5.2Hz), 2.14 (1H, d, J= 3.6Hz), 2.56-2.72 (2H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m).

参考例L化合物46-6 : N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン  
油状物。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (3H, d, J= 5.2Hz), 2.14-2.15 (1H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 7.08-7.19 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m).

参考例L47

- 参考例L11に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミンを用いて、下記の参考例L化合物47  
10 を合成した。

参考例L化合物47 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン

融点 100-101℃。

参考例L48

- 15 参考例L13に準じ、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミンの代わりに N-ベンゾイルプロピレンイミン、N-(4-フルオロベンゾイル)プロピレンイミン、N-(3-プロモベンゾイル)プロピレンイミン、N-(2-チオフェンカルボニル)プロピレンイミン、N-(3-メトキシベンゾイル)プロピレンイミンおよび N-(4-メチルベンゾイル)プロピレンイミンをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物48-1~  
20 48-6を合成した。

参考例L化合物48-1 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-フェニルエタノン

融点 162-163℃。

- 参考例L化合物48-2 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-  
25 1-(4-フルオロフェニル)エタノン

融点 139-141℃。

参考例L化合物48-3 : 1-(3-プロモフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン

融点 132-133℃。

参考例L化合物48-4 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(2-チエニル)エタノン

融点 161-162℃。

- 5 参考例L化合物48-5 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノン

融点 99-100℃。

参考例L化合物48-6 : 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)エタノン

- 10 融点 137-138℃。

参考例L 49

- 参考例L 19に準じ、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノンの代わりに 1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン、1-(3-プロモフェニル)-2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(4-メチルフェニル)エタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-フェニルエタノン、2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(2-チエニル)エタノンおよび 2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ピリジル)-1-(3-メトキシフェニル)エタノンをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物49-1~49-7をそれぞれ合成した。
- 15 参考例L化合物49-1 : 2-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩
- 20 非晶状粉末

- 25 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.16 (1H, s), 7.37-7.54 (4H, m), 8.11-8.24 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 5.0Hz).

参考例L化合物49-2 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-(3-ブromoフェニル)エタノン臭化水素酸塩

未精製のまま次の反応に用いた。

参考例L化合物 49-3 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 171-172℃。

- 5 参考例L化合物 49-4 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(4-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 200-201℃。

参考例L化合物 49-5 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩

- 10 融点 155-156℃。

参考例L化合物 49-6 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(2-チエニル)エタノン臭化水素酸塩

非晶状粉末

- 15 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.96-7.09 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.32-7.43 (1H, m), 7.98 (1H, d, J= 6.6 Hz), 8.12-8.36 (2H, m).

参考例L化合物 49-7 : 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩

融点 205-206℃。

参考例L 50

- 20 参考例L 23に準じ、プチロニトリルの代わりに、4-(メチルチオ)ベンゾニトリル、バレロニトリル、エチルシアノアセタートをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物 50-1 ~ 50-3を合成した。

参考例L化合物 50-1 : 4-(メチルチオ)チオベンズアミド

融点 176-178℃。

- 25 参考例L化合物 50-2 : チオバレルアミド

油状物

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (3H, t, J= 7.3Hz), 1.31-1.49 (2H, m), 1.68-1.83 (2H, m), 2.67 (2H, t, J= 7.7Hz), 6.92 (1H, br s), 7.73 (1H, br s).



参考例L化合物50-3: エチル 3-アミノ-3-チオキソプロパナート  
油状物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.85 (2H, s), 4.22 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, br s), 8.92 (1H, br s).

5 参考例L51

エチル 2-アミノ-2-チオキソアセタート

オキサミド酸エチル(3.21 g, 27.4 mmol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液にローソン試薬(Lawesson's reagent) (6.10 g, 15.1 mmol)を加え、2時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
10 を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1~2 : 1)で精製し、イソプロピルエーテルより結晶化させて表題化合物 2.92 g(収率 80%)を得た。

融点 60-62°C。

15 参考例L52

参考例L25に準じ、2-プロモ-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩を用いて、下記の参考例L化合物52を合成した。

20 参考例L化合物52: [4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 243-245°C。

参考例L53

参考例L25に準じ、チオ尿素の代わりに、N-メチルチオ尿素を用いて、下記の参考例L化合物53を合成した。

参考例L化合物53: N-メチル-[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 186-187°C。

## 参考例 L 5 4

参考例 L 2 8 に準じ、チオプロピオンアミドの代わりに、チオバレルアミド、  
エチル 2-アミノ-2-チオキソアセタートおよびエチル 3-アミノ-3-チオキソプロ  
5 パナートをそれぞれ用いて、下記の参考例 L 化合物 5 4-1 ~ 5 4-3 を合成  
した。

参考例 L 化合物 5 4-1 : 4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

油状物

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.98 (3H, t, J= 7.3Hz), 1.39-1.59 (2H, m), 1.76-1.92 (2H  
10 , m), 2.34 (3H, s), 3.04 (2H, t, J= 7.4Hz), 4.14 (2H, br s), 6.44 (1H, s  
, 6.56 (1H, dd, J= 1.5, 5.4Hz), 7.09-7.26 (3H, m), 7.41 (1H, s), 7.96 (1H, d, J= 5.4Hz).

参考例 L 化合物 5 4-2 : エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェ  
ニル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルボキシレート

15 融点 147-148℃。

参考例 L 化合物 5 4-3 : エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェ  
ニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート

融点 128-129℃。

## 参考例 L 5 5

20 参考例 L 2 8 に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-(3-メチルフェニ  
ル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-1-(  
3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-  
1-(3-ブromoフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブromo-  
1-(4-フルオロフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-  
25 2-ブromo-1-(4-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジ  
ル)-2-ブromo-1-フェニルエタノン臭化水素酸塩、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-  
ブromo-1-(2-チエニル)エタノン臭化水素酸塩および 2-(2-アミノ-4-ピリジル)-  
2-ブromo-1-(3-メトキシフェニル)エタノン臭化水素酸塩をそれぞれ用いて下記

の参考例L化合物55-1～55-7を合成した。

参考例L化合物55-1：4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 132-133℃。

- 5 参考例L化合物55-2：4-[4-(3-ブロモフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 132-134℃。

参考例L化合物55-3：4-[2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

- 10 融点 140-141℃。

参考例L化合物55-4：4-[2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 126-127℃。

参考例L化合物55-5：4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-  
15 ピリジルアミン

融点 158-159℃。

参考例L化合物55-6：4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 159-160℃。

- 20 参考例L化合物55-7：4-[2-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 130-131℃。

参考例L 56

- 参考例L 29に準じ、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-メチルフェニル)エタノン臭化水素酸塩の代わりに、2-(2-アミノ-4-ピリジル)-2-ブロモ-1-(3-クロロフェニル)エタノン臭化水素酸塩を用いて下記の参考例L化合物56を合成した。

参考例L化合物56：4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-

イル]-2-ピリジルアミン

融点 99-100℃。

参考例 L 5 7

- 参考例 L 5 6 に準じ、チオブチルアミドの代わりに 4-(メチルチオ)チオベンズ  
5 アミドおよびエチル 3-アミノ-3-チオキソプロパナートをそれぞれ用いて下記の参考例 L 化合物 5 7-1 および 5 7-2 を合成した。

参考例 L 化合物 5 7-1 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 183-184℃。

- 10 参考例 L 化合物 5 7-2 : エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート

融点 154-155℃。

参考例 L 5 8

- 15 酸 [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢

- エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタート (7.00 g, 19.8 mmol) のエタノール (40 mL) 懸濁液に、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) を加え、そのまま室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 2N 塩酸 (20 mL) で中和した後、生成した固体をろ取した。粗生成物を水洗  
20 いし、乾燥させ、表題化合物 6.10 g (収率 95%) を得た。

融点 132-133℃。

参考例 L 5 9

- 参考例 L 5 8 に準じ、エチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタートの代わりに、エチル [5-(2-アミノ-4-  
25 ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルボキシレートおよびエチル [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アセタートをそれぞれ用いて下記の参考例 L 化合物 5 9-1 および 5 9-2 を合成した。

参考例L化合物 59-1 : 5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-カルボン酸

融点 135-136℃。

参考例L化合物 59-2 : [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢酸

単離せず次の反応に用いた。

参考例L 60

4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

10 [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢酸 (5.0 g, 15 mmol) を 150℃ で 15 分間かき混ぜた。室温に冷却した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、酢酸エチルから再結晶して表題化合物 4.0 g (収率 93%) を得た。

融点 152-153℃。

15 参考例L 61

参考例L 60 に準じ、[5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢酸の代わりに、5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-カルボン酸および [5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(3-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]酢酸を用いて、下記の参考例L化合物

20 61-1 および 61-2 を合成した。

参考例L化合物 61-1 : 4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

融点 91-92℃。

参考例L化合物 61-2 : 4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン

25 融点 142-143℃。

参考例L 62

参考例L 33 に準じ、2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェ

ニル)-1,3-チアゾールの代わりに、N-メチル-[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンを用いて、下記の参考例L化合物62を合成した。

参考例L化合物62 : N-メチル-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン  
融点 170-172℃。

#### 参考例L63

参考例L62に準じ、シクロペンチルアミンの代わりに、シクロヘキシルアミンを用いて、下記の参考例L化合物63を合成した。

10 参考例L化合物63 : N-メチル-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン  
融点 211-212℃。

#### 参考例L64

15 参考例L63に準じ、N-メチル-[5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、[4-(4-フルオロフェニル)-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン、2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾールおよび4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾールをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物64-1~64-3を合成した。

20 参考例L化合物64-1 : [5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン  
融点 194-195℃。

参考例L化合物64-2 : N-シクロヘキシル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン

25 融点 110-112℃。

参考例L化合物64-3 : N-シクロヘキシル-4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン

融点 106-107℃。

## 参考例 L 6 5

参考例 L 4 1 に準じ、[5-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、N-シクロペンチル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、N-シクロヘキシル-4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、N-メチル-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよび N-メチル-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンをそれぞれ用いて、下記の参考例 L 化合物 6 5 - 1 ~ 6 5 - 4 を合成した。

- 10 参考例 L 化合物 6 5 - 1 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 201-203℃。

参考例 L 化合物 6 5 - 2 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

- 15 融点 215-216℃。

参考例 L 化合物 6 5 - 3 : N-メチル-N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 135-136℃。

- 20 参考例 L 化合物 6 5 - 4 : N-メチル-N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]ニコチンアミド

融点 148-149℃。

## 参考例 L 6 6

参考例 L 4 2 に準じ、6-クロロニコチノイルクロリド塩酸塩の代わりに、6-メチルニコチノイルクロリド塩酸塩および 6-メトキシニコチノイルクロリド塩酸塩をそれぞれ用いて、下記の参考例 L 化合物 6 6 - 1 および 6 6 - 2 を合成した。

- 25 参考例 L 化合物 6 6 - 1 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メチルニコチンアミド

融点 213-214℃。

参考例L化合物 6 6 - 2 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メトキシニコチンアミド

融点 219-221℃。

参考例L 6 7

- 5 参考例L 6 6 に準じ、[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンの代わりに、[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンおよびN-メチル-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物 6 7 - 1  
10 ~ 6 7 - 3 を合成した。

参考例L化合物 6 7 - 1 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メチルニコチンアミド

融点 242-243℃。

- 参考例L化合物 6 7 - 2 : N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N,6-ジメチルニコチンアミド  
15

融点 176-177℃。

参考例L化合物 6 7 - 3 : N-[5-(2-シクロヘキシルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-メトキシニコチンアミド

融点 191-192℃。

- 20 参考例L 6 8

- 参考例L 3 5 に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンの代わりに、4-[4-(3-プロモフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-  
25 1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(4-フルオロフェニル



-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-[2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミン、4-(2-エチル-4-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)-2-ピリジルアミンおよび 4-[2-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジルアミンをそれぞれ用いて、下記の参考

5 例L化合物 68-1~68-10を合成した。

参考例L化合物 68-1 : N-[4-[4-(3-ブロモフェニル)-2-エチル-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 97-99℃。

参考例L化合物 68-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 111-112℃。

参考例L化合物 68-3 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 99-101℃。

15 参考例L化合物 68-4 : N-[4-[2-ブチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 92-93℃。

参考例L化合物 68-5 : N-[4-[2-メチル-4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

20 融点 114-115℃。

参考例L化合物 68-6 : N-[4-[4-(3-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 135-136℃。

参考例L化合物 68-7 : N-[4-[2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

25 融点 178-179℃。

参考例L化合物 68-8 : N-[4-[2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 128-129℃。

参考例L化合物 68-9 : N-[4-(2-エチル-4-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 162-163℃。

- 5 参考例L化合物 68-10 : N-[4-[2-エチル-4-(3-メトキシフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]フェニルアセトアミド

融点 128-129℃。

参考例L 69

- 参考例L 36に準じ、4-[2-エチル-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンの代わりに、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミン、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンおよび 4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジリアミンをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物 69-1~69-5を合成した。
- 10
- 15

参考例L化合物 69-1 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 132-133℃。

- 20 参考例L化合物 69-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 134-135℃。

参考例L化合物 69-3 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

- 25 融点 103-104℃。

参考例L化合物 69-4 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 187-188℃。

参考例L化合物 69-5 : N-[4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 187-188℃。

参考例L 70

- 5 参考例L 69に準じ、プロピオンクロリドの代わりに、アセチルクロリド、ベンゾイルクロリドおよびピバロイルクロリドをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物 70-1 ~ 70-5 を合成した。

参考例L化合物 70-1 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

- 10 融点 149-150℃。

参考例L化合物 70-2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

融点 144-145℃。

参考例L化合物 70-3 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

- 15 融点 207-208℃。

参考例L化合物 70-4 : N-[4-[2-エチル-4-(2-チエニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ベンズアミド

融点 116-117℃。

- 20 参考例L化合物 70-5 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]ピバロアミド

融点 119-120℃。

参考例L 71

- 25 N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド

N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミド (0.30 g, 0.66 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に 70% m-クロロ過安息香酸 (0.34 g, 1.4 mmol) を加えて室温で 2

時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 0.18 g(収率 55 %)を得た。

5 融点 216-217℃。

#### 参考例 L 7 2

参考例 L 7 1 に準じ、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]アセトアミドの代わりに、N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-[4-(メチルチオ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミドを用いて、下記の参考例 L 化合物 7 2 を合成した。

参考例 L 化合物 7 2 : N-[4-[4-(3-クロロフェニル)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリジル]プロピオンアミド

融点 224-225℃。

#### 参考例 L 7 3

15 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-5-[2-(フェニルメチルチオ)-4-ピリジル]-1,3-チアゾール

水素化ナトリウム(0.24 g, 6.0 mmol)をヘキサンで 2 回洗浄した後、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に懸濁した。その懸濁液にフェニルメチルチオール(0.58 mL, 4.9 mmol)を 0℃で加え、同温で 1 時間かき混ぜた。得られた溶液に 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1,3-チアゾール(0.78 g, 2.5 mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)溶液を同温で加え、さらに室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 8N-水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、イソプロピルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 9 : 1)で精製し、表題化合物 0.56 g(収率 54 %)を得た。

油状物

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.07 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.39 (2

H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 7.10-7.11 (1H, m), 7.18-7.41 (8H, m), 7.58-7.60 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m).

参考例 L 7 4

- 5 N-[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア

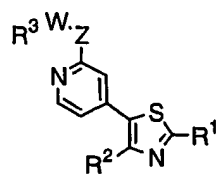
[5-(2-シクロペンチルアミノ-4-ピリジル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.43 g, 1.2 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶液に、イソシアン酸フェニル(0.19 mL, 1.8 mmol)を加え、80℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

- 10 抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶して表題化合物 0.23 g(収率 39 %)を得た。

融点 198-199℃。

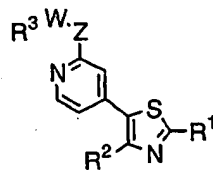
参考例 L 6 2 ~ 7 4 で製造した化合物を表 8 0 ~ 表 8 2 に示す。

〔表 80〕



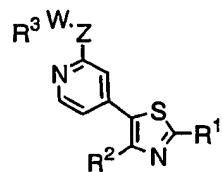
参考例化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 / °C
62		-	-NH-	-NHMe		170-172
63		-	-NH-	-NHMe		211-212
64-1		-	-NH-	-NH <sub>2</sub>		194-195
64-2		-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		110-112
64-3		-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		106-107
65-1		-	-NH-			215-216
65-2		-	-NH-			201-203
65-3		-	-NH-			150-151
65-4		-	-NH-			135-136
66-1		-	-NH-			213-214
66-2		-	-NH-			219-221
67-1		-	-NH-			242-243
67-2		-	-NH-			176-177

〔表 8 1〕



参考例化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 / °C
67-3		-	-NH-			191-192
68-1		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		97-99
68-2		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		111-112
68-3		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-Me		99-101
68-4		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Me		92-93
68-5		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-Me		114-115
68-6		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-H		135-136
68-7		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		178-179
68-8		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		128-129
68-9		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		162-163
68-10		-CH <sub>2</sub> CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		128-129
69-1	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		132-133
69-2	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-Me		134-135

〔表 8 2〕



参考例L化合物	R <sup>3</sup>	W	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	融点 / °C
69-3	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		103-104
69-4	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-			187-188
69-5	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		187-188
70-1	-Me	-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		149-150
70-2	-Me	-CO-	-NH-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Me		144-145
70-3	-Me	-CO-	-NH-			207-208
70-4		-CO-	-NH-	-CH <sub>2</sub> Me		116-117
70-5		-CO-	-NH-			119-120
71	-Me	-CO-	-NH-			216-217
72	-CH <sub>2</sub> Me	-CO-	-NH-			224-225
73		-CH <sub>2</sub> -	-S-	-CH <sub>2</sub> Me		油状物
74		-	-NH-	-NHCONH-		198-199



## 参考例 L 7 5

エチル 2-アセチル-3-(ジメチルアミノ)アクリレート

- アセト酢酸エチル(79 mL, 0.62 mol)を N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(100 mL, 0.68 mol)に加え、混合物を 1 時間加熱還流した。過剰のアセタールを減圧下で留去し、残渣を減圧下で蒸留して表題化合物 85 g(収率 74%)を得た。

沸点 125-130°C (400Pa)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.33 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.33 (3H, s), 3.04 (6H, br s), 4.23 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.68 (1H, s).

## 10 参考例 L 7 6

エチル 2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボキシレート

- アセトアミジン塩酸塩を 10%ナトリウムエトキシドのエタノール溶液(410mL, 0.53mol)に室温で加えた。その後、エチル 2-アセチル-3-(ジメチルアミノ)アクリレート(98g, 0.53mol)を混合物に加え、24 時間加熱還流した。エタノールを減圧下で留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残渣を減圧下で蒸留して表題化合物 73 g(収率 76%)を得た。

沸点 93-98°C (130Pa)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.42 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.75 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.41 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 9.05 (1H, s).

## 20 参考例 L 7 7

2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボン酸

- 水酸化カリウム(67g, 1.0 mol)の 95%エタノール溶液(300mL)をエチル 2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボキシレート(73g, 0.40mol)の 95%エタノール溶液(100 mL)に加え、5 時間加熱還流した。エタノールを減圧下で留去し、残渣を水に溶かし濃塩酸で酸性にした。析出した固体をろ取り、水洗し乾燥させ、表題化合物 36 g(収率 58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 2.63 (3H, s), 2.69 (3H, s), 8.97 (1H, s).

## 参考例 L 7 8

## 2,4-ジメチルピリミジン

2,4-ジメチル-5-ピリミジンカルボン酸を 160℃で 4 時間加熱した。反応混合物をそのまま常圧下で蒸留し、表題化合物 17 g(収率 49%)を得た。

沸点 152-153℃。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.50 (3H, s), 2.70 (3H, s), 6.98 (1H, d, J= 5.1Hz), 8.49 (1H, d, J= 5.1Hz).

## 参考例 L 7 9

## tert-ブチル 4-メチル-2-ピリミジニルカルバマート

- 10 ジ(tert-ブチル) ジカルバマート(12mL, 50 mmol)を 4-メチル-2-ピリミジニルアミン(5.0g, 46 mmol)の tert-ブタノール溶液に 1 時間かけて滴下し、溶液を室温で 14 時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 1 : 1)で精製した。イソプロピルエーテル-ヘキサンで結晶化して表題化合物 6.7 g(収率 70%)を得た。

融点 87-88℃。

## 15 参考例 L 8 0

## 1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリミジニル)エテノール

- ジイソプロピルアミン(16 mL, 0.12 mol)の無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液を-50℃に冷却し、かき混ぜながら 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(73 mL, 0.117 mol)を滴下した。滴下終了後 10 分間かき混ぜ、続いて 4-メチルピリミジン (10 g, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を-30℃で滴下した。0.5 時間かき混ぜた後、反応混合物を-78℃に冷却し、N-(3-メチルベンゾイル)プロピレンイミン(19 g, 0.11 mol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)溶液を滴下した。滴下終了後-78℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を室温に昇温し、水(100 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル= 7 : 3)で精製した。イソプロピルエーテルで結晶化して表題化合物 11 g(収率 49%)を得た。

融点 66-67℃。

## 参考例L 8 1

参考例L 8 0に準じ、4-メチルピリミジンの代わりに 2,4-ジメチルピリミジンおよび tert-ブチル 4-メチル-2-ピリミジニルカルバマートをそれぞれ用いて、下記の参考例L化合物 8 1-1 および 8 1-2 を合成した。

- 5 参考例L化合物 8 1-1 : 1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリミジニル)エテノール

融点 88-89℃。

参考例L化合物 8 1-2 : tert-ブチル 4-[2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)エテニル]-2-ピリミジニルカルバマート

- 10 融点 194-195℃。

## 参考例M 1

- |                        |            |
|------------------------|------------|
| (1) 参考例L 3 5 化合物       | 5 0 mg     |
| (2) ラクトース              | 3 4 mg     |
| (3) トウモロコシ澱粉           | 1 0 . 6 mg |
| 15 (4) トウモロコシ澱粉 (のり状)  | 5 mg       |
| (5) ステアリン酸マグネシウム       | 0 . 4 mg   |
| (6) カルボキシメチルセルロースカルシウム | 2 0 mg     |
|                        | 計 1 2 0 mg |

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

## 20 参考例M 2

- |                     |            |
|---------------------|------------|
| (1) 参考例L 3 5 化合物    | 1 0 . 0 mg |
| (2) 乳糖              | 6 0 . 0 mg |
| (3) コーンスターチ         | 3 5 . 0 mg |
| (4) ゼラチン            | 3 . 0 mg   |
| 25 (5) ステアリン酸マグネシウム | 2 . 0 mg   |

参考例L 3 5 化合物 1 0 . 0 mg と乳糖 6 0 . 0 mg およびコーンスターチ 3 5 . 0 mg の混合物を 1 0 %ゼラチン水溶液 0 . 0 3 ml (ゼラチンとして 3 . 0 mg) を用い、1 mm メッシュの篩を通して顆粒化した後、4 0℃で乾燥し再び篩過する。か

くして得られる顆粒をステアリン酸マグネシウム 2.0 mg と混合し、圧縮する。得られる中心錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸液による糖衣でコーティングする。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得る。

#### 5 参考例 M 3

(1) 参考例 L 3 5 化合物	1 0.0 mg
(2) 乳糖	7 0.0 mg
(3) コーンスターチ	5 0.0 mg
(4) 可溶性デンプン	7.0 mg
10 (5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

参考例 L 3 5 化合物 1 0.0 mg とステアリン酸マグネシウム 3.0 mg を可溶性デンプンの水溶液 0.0 7 ml (可溶性デンプンとして 7.0 mg) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 7 0.0 mg およびコーンスターチ 5 0.0 mg と混合する。混合物を圧縮して錠剤を得る。

#### 15 参考例 M 4

(1) 参考例 L 3 5 化合物	5.0 mg
(2) 食塩	2 0.0 mg
(3) 蒸留水	全量 2.0 ml とする

参考例 L 3 5 化合物 5.0 mg および食塩 2 0.0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

(参考製剤例 M 1) 併用薬物

(1) ロフェコキシブ	5.0 mg
(2) 食塩	2 0.0 mg
25 (3) 蒸留水	全量 2.0 ml とする

ロフェコキシブ 5.0 mg および食塩 2 0.0 mg を蒸留水に溶解させ、水を加えて全量 2.0 ml とする。溶液をろ過し、無菌条件下に 2 ml のアンプルに充填する。アンプルを滅菌した後、密封し注射用溶液を得る。

## (参考製剤例M 2) 併用薬物

	(1) ロフェコキシブ	5 0 mg
	(2) ラクトース	3 4 mg
	(3) トウモロコシ澱粉	1 0. 6 mg
5	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0. 4 mg
	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	2 0 mg
	計	1 2 0 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、打錠機により打錠し、錠剤を得た。

## 10 参考例M 5

参考例M 1 ~ 4 で製造された何れかの製剤と、参考製剤例M 1 またはM 2 の製剤とを組み合わせる。

## 参考例M 6

- [4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン
- 15 1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリミジニル)エテノール(3.0 g, 14 mmol)と酢酸ナトリウム(2.32 g, 28.26 mmol)の酢酸溶液(70 mL)に臭素(0.72 mL, 14 mmol)の酢酸溶液(70 mL)を室温で 30 分かけて滴下した。そのまま反応混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。酢酸を減圧下で留去し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥濃縮した。残渣を N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶かし、その溶液にチオ尿素(1.1 g, 16 mmol)を加えた。
- 20 反応混合物を室温で 14 時間かき混ぜた。炭酸水素ナトリウム水を加え、析出した固体をろ取した。固体を水洗いし、乾燥した。酢酸エチルより再結晶し、表題化合物 3.4 g(収率 89%)を得た。

融点 241-242℃。

## 25 参考例M 7

参考例M 6 に準じ、1-(3-メチルフェニル)-2-(4-ピリミジニル)エテノールの代わりに 1-(3-メチルフェニル)-2-(2-メチル-4-ピリミジニル)エテノールおよび tert-ブチル 4-[2-ヒドロキシ-2-(3-メチルフェニル)エテニル]-2-ピリミジニ

ルカルバマートを用いて、下記の参考例M化合物7-1及び7-2を合成した。

参考例M化合物7-1 : [4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン

融点 185-186℃。

- 5 参考例M化合物7-2 : tert-ブチル 4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリミジニルカルバマート

融点 262-264℃。

参考例M8

- 10 メチル 4-[[[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]ベンゾアート

- メチル 4-クロロホルミルベンゾアート (1.1g, 5.6 mmol) を [4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミンと 4-ジメチルアミノピリジン (0.14g, 1.1mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10mL) 溶液に加え、70℃で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。粗結晶を水洗い後乾燥させた。ピリジンから再結晶させ表題化合物 1.0 g (収率 65%) を得た。
- 15

融点 339-341℃。

参考例M9

- 20 4-[[[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]安息香酸

- メチル 4-[[[4-(3-メチルフェニル)-5-(4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ]カルボニル]ベンゾアート (0.50g, 1.2 mmol) のエタノール (10mL) 懸濁液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加え、そのまま室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 2N-塩酸で酸性とし、析出した固体をろ取した。粗結晶を水洗い後乾燥させ、表題化合物 0.40 g (収率 82%) を得た。
- 25

融点 380-381℃。

参考例M10

N-[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-

イル]アセトアミド

[4-(3-メチルフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.50 g, 1.8 mmol)と 4-ジメチルアミノピリジン(0.065g, 0.53 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶液に、アセチルクロリド(0.19 mL, 2.7 mmol)を加え、80℃で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。生成した結晶を酢酸エチルで再結晶して表題化合物 0.35 g(収率 61%)を得た。

融点 230-231℃。

#### 10 参考例M11

N-[5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-N'-フェニルウレア

[5-(2-メチル-4-ピリミジニル)-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミン(0.50 g, 1.8 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)溶液に、フェニルイソシアナート(0.29 mL, 2.7 mmol)を加え、80℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。生成した結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して表題化合物 0.55 g(収率 78%)を得た。

融点 141-142℃。

#### 20 参考例M12

N-[4-(3-メチルフェニル)-5-[2-(フェニルアセチルアミノ)-4-ピリミジニル]-1,3-チアゾール-2-イル]フェニルアセトアミド

tert-ブチル 4-[2-アミノ-4-(3-メチルフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-ピリミジニルカルバマート(0.50 g, 1.3 mmol)の N,N-ジメチルアセトアミド(5 mL)溶液に、フェニルアセチルクロリド(0.52 mL, 3.9 mmol)を加え、80℃で 14 時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗った後、乾燥、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル = 7 : 3)で精製した

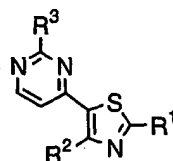
。得られた油状物をエチルエーテルから結晶化して表題化合物 0.09 g(収率 13%)を得た。

融点 110-113℃。

参考例M 6～12で製造した化合物を表83に示す。



〔表 8 3〕



参考例M化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	融点 / °C
6	-NH <sub>2</sub>		H-	241-242
7-1	-NH <sub>2</sub>		Me-	185-186
7-2	-NH <sub>2</sub>		-CONH-	262-264
8	-NHCO--CO <sub>2</sub> Me		H-	339-341
9	-NHCO--CO <sub>2</sub> H		H-	380-381
10	-NHCOMe		Me-	230-231
11	-NHCONH-		Me-	141-142
12	-NHCOCH <sub>2</sub> -		-CONH-	110-113

参考例N1 TNF- $\alpha$  産生阻害活性の測定

- 5 1%非働化牛胎児血清と10 mM HEPES (pH 7.5) を含む RPMI1640 培地 (GIBCO BRL) で培養した THP-1 細胞を 96 ウェルプレートへ  $1 \times 10^5$  cells/well となるように播種した後、DMSO に溶解した供試化合物を 1 ml 添加した。37°C で1時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS (和光純薬) を最終濃度 5 mg/ml となるように添加した。37°C で4時間炭酸ガスインキュベーター中で培養した後
- 10 、遠心分離により上清を得た。上清中のTNF- $\alpha$  濃度をELISA キット (ダイア

クロン社) により測定した。TNF- $\alpha$  産生を 50% 阻害するのに必要な供試化合物の濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を PRISM2.01 (グラフパッド ソフトウェア社) にて算出した。結果を表 8 4 に示す。

〔表 8 4〕

5

参考例 L 化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
29-1	0.0020
32	0.10
34-1	0.057
10 39	0.0059
40	0.015

以上の結果より、本発明の化合物が優れた TNF- $\alpha$  産生阻害作用を有することがわかった。

15

#### 実施例 1 ラットイースト誘発疼痛モデル動物を用いた試験

4 週齢雄性 Sprague-Dawley ラット (日本クレア) を用いた。右後肢足蹠部に 20% イースト生理食塩溶液 0.1 ml を右後肢足蹠に皮下注射し、炎症を惹起した。1 時間後に 0.5% メチルセルロース水または参考例 D 化合物 16-1 を懸濁した 0.5% メチルセルロース水を経口投与 (0.5 ml / 100 g 体重) した。検体投与 2 時間後に、加圧装置を用いて仮性逃避反応により疼痛閾値を測定した。一群 6 匹とした。

その結果、参考例 D 化合物 16-1 は用量依存性のある抗侵害効果を示し、最小有効用量は 10 mg / kg であった。

#### 25 実施例 2 破骨細胞形成阻害作用

8 週齢雄性 ddY マウスの脛骨より骨髓細胞を採取して 10% の FBS を含む  $\alpha$ ME M 培地に懸濁し、 $10^6$  cells / 0.5 ml / well となるように 24 well プレートに細胞を播種した。一晚静置培養を行った後、培地を  $10^{-8}$  M の  $1\alpha, 25-(OH)_2D_3$

ならびに参考例D化合物16-1を各0.01、0.1、1、10  $\mu$ M添加した  
 上記培地に交換してさらに6日間の培養を行った。培養終了後、細胞を固定して  
 破骨細胞の分化指標である酒石酸耐性酸性フォスファターゼ (TRAP) に対する酵  
 素活性染色を行い、TRAP 陽性で3核以上の多核細胞を破骨細胞としてその数を顕  
 5 微鏡下で計測した。

その結果、骨髓細胞からは約200 cells/well の破骨細胞が形成されたが、参  
 考例D化合物16-1の添加によってその数は用量依存的に減少した (表85)  
 。その作用は0.1  $\mu$ Mから有意に認められ、破骨細胞の形成は10  $\mu$ Mでほと  
 んど観察されなかった。破骨細胞形成に対する参考例D化合物16-1のIC<sub>50</sub>  
 10 値は0.3  $\mu$ Mであった。

[表85]

参考例 D16-1 濃度 ( $\mu$ M)	破骨細胞数 (/well)
0	202.5 $\pm$ 9.3
0.01	183.8 $\pm$ 2.9
0.1	140.8 $\pm$ 7.6 *
1	72.4 $\pm$ 4.4 *
10	0.6 $\pm$ 0.4 *

\*:  $p \leq 0.025$  vs vehicle control by one-tailed Williams test.

平均値 $\pm$ 標準偏差 (N=4-5)

この結果から、参考例D化合物16-1はマウス骨髓細胞培養系において、優  
 れた破骨細胞形成阻害作用を有することが分かった。

### 実施例3 CYP3A4 阻害活性の測定

15 50mM のリン酸緩衝液 (pH 7.4) に 10pmol/mL の CYP3A4、100  $\mu$ M のテストステロ  
 ン、反応液の 1/10 量の NADPH 産生系および被験物質 (10  $\mu$ M) を加え、コントロー  
 ルミクロソームを加えることによりタンパクの終濃度を 1.0mg/mL とした。反応  
 液を調整後、37℃で 30 分間反応させた (総反応液量 100  $\mu$ L)。反応液は 100  $\mu$ L の  
 アセトニトリル添加により停止した。攪拌後、100  $\mu$ L の蒸留水を加え、さらに攪  
 20 拌した。10 分間遠心 (15000rpm) した上清を HPLC に 80  $\mu$ L 注入し、反応により生  
 成した 6- $\beta$ -ヒドロキシテストステロンの濃度を測定した。

NADPH 産生系の調製は、1 容量の 50mM NADP ( $\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型)、1 容量の 0.5M グルコース-6-リン酸、5 容量の 0.1M 塩化マグネシウム、1 容量の 150unit/mL のグルコース-6-リン酸脱水素酵素および 2 容量の蒸留水を混合して行った。結果を表 8 6 に示す。

5    [表 8 6]

参考例化合物番号	10 $\mu$ M での阻害率 (%)
参考例 A 44-24	>60%
参考例 A 46-8	<30%
参考例 D 19-4	<30%
参考例 H 11	<30%
参考例 H 13	<30%
参考例 H 22	<30%
参考例 H 29-2	<30%
参考例 H 69	<30%

この結果から、ピリジル基を含む化合物の当該ピリジル基の窒素原子の  $\alpha$  位に置換基を導入した化合物、ならびにピリジル基及び芳香族炭化水素基を含む化合物の当該芳香族炭化水素基に極性基を導入した化合物は、P 4 5 0 阻害作用が軽減されていることが分かった。

10

#### 産業上の利用可能性

p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または (および) TNF- $\alpha$  産生阻害薬は、疼痛の予防・治療剤、破骨細胞の活性化抑制剤、破骨細胞の形成阻害剤として有用である。

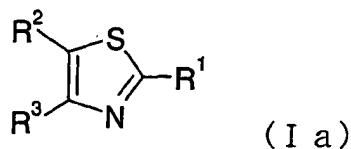
15

本願発明は、日本で出願された特願 2 0 0 1-1 7 5 2 2 4 および特願 2 0 0 1-1 7 5 2 7 3 を基礎としており、それらの内容は本明細書中に全て包含されるものである。

## 請 求 の 範 囲

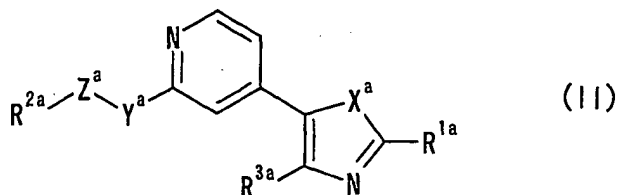
1. p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬を含有  
5 してなる疼痛予防・治療または（および）破骨細胞の活性化抑制または（および）  
形成阻害剤。
2. p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬を含有  
してなる請求項 1 記載の疼痛予防・治療剤。
3. p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬を含有  
10 してなる請求項 1 記載の破骨細胞の活性化抑制または（および）形成阻害剤。
4. p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、5  
位が置換基を有していてもよいピリジル基で置換された 1, 3-チアゾール化合物  
物若しくはその塩又はそのプロドラッグである請求項 1 記載の剤。
5. p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、式

15



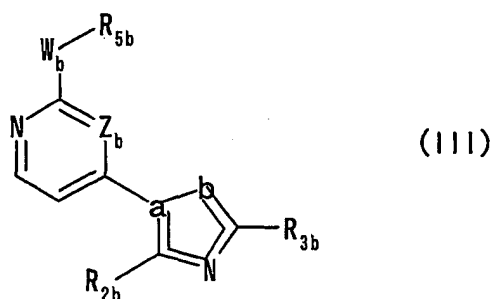
- [式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、  
R<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいピリジル基、及び  
20 R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。] で表される化合物若しくはその  
の塩又はそのプロドラッグである請求項 1 記載の剤。

6. p 3 8 MAP キナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$  産生阻害薬が、N-  
オキシド化されていてもよい式



- 〔式中、 $R^{1a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基を、 $R^{2a}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を、 $R^{3a}$ は水素原子、置換基を有していてもよいピリジル基又は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、 $X^a$ は酸素原子又は酸化されていてもよい硫黄原子を、 $Y^a$ は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子又は式  $NR^{4a}$  (式中、 $R^{4a}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) で表される基を、及び  $Z^a$ は結合手または置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。〕で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである請求項1記載の剤。

7. p 38 MAPキナーゼ阻害薬または(および) TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、式



- 〔式中、 $a$ はNまたはCを；  
 $b$ は $a$ がNのときCHを、 $a$ がCのときOを；  
 $=$ はアゾール環がイミダゾール環またはオキサゾール環であるかによって単結合または二重結合を；  
 $Z_b$ はNまたはCHを；  
 $W_b$ は $-NR_{6b}-Y_b-$  ( $R_{6b}$ は水素原子、 $C_{1-4}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $C_{1-3}$ アルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基、 $C_{7-19}$ アラルキル基または $C_{4-19}$ ヘテロアラルキル基を、 $-Y_b-$ は $C_{1-4}$ アルキレン基または結合手を示す)、 $-O-$ または $-S-$ を、 $R_{2b}$ はフェニル基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル、シアノ、アミド、チ

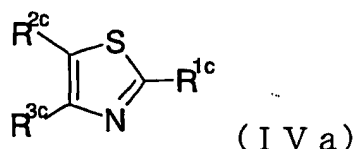
オアミド、カルボキシレート、チオカルボキシレート、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキル、アミノおよびモノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノから成る群から選ばれる1または2個以上の置換基で置換されていてもよい)を、

$R_{3b}$ は水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-18}$ ヘテロシクロアルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$  (前記の $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-18}$ ヘテロシクロアルキル基、 $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $-CH=N-NH-C(NH)NH_2$ は、それぞれヒドロキシで置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン原子、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキルもしくは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基 (さらにヘテロ原子を含んでいてもよい) から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい)を、

$R_{5b}$ は $C_{6-18}$ アリール基、 $C_{3-18}$ ヘテロアリール基または $C_{3-12}$ シクロアルキル基 (それぞれ $C_{1-4}$ アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された $C_{1-4}$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキルチオ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノおよび5ないし7員N-ヘテロ環基 (さらにヘテロ原子を含んでいてもよい) から成る群から選ばれる1ないし4個の置換基で置換されていてもよい)を示す。)で表される化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである請求項1記載の剤。

8. p38MAPキナーゼ阻害薬または(および)TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、5位が、芳香族基を含まない置換基を有する4-ピリジル基で置換された1,3-チアゾール化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである請求項1記載の剤

9. 該1,3-チアゾール化合物が式



〔式中、 $R^{1c}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、

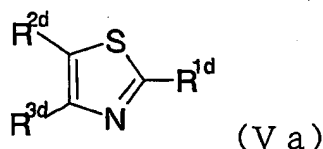
$R^{2c}$ は芳香族基を含まない置換基を有する4-ピリジル基、及び

- 5  $R^{3c}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩である請求項8記載の剤。

10. p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、5位が、芳香族基を含まない置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物若しくはその塩又はそのプロ

- 10 ドラッグである請求項1記載の剤。

11. 該1, 3-チアゾール化合物が式



〔式中、 $R^{1d}$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアミノ基又はアシル基、

- 15  $R^{2d}$ は芳香族基を含まない置換基をピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有するピリジル基、及び

$R^{3d}$ は置換基を有していてもよい芳香族基を示す。〕で表される化合物又はその塩である請求項10記載の剤。

- 20 12. p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、5位が、芳香族基を含まない置換基を4-ピリジル基の窒素原子の隣りの位置に有する4-ピリジル基で置換された1, 3-チアゾール化合物若しくはその塩又はそのプロドラッグである請求項1記載の剤。

13. p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬が、

- 25 N-[5-(2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル)-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1,3-



- チアゾール-2-イル] アセトアミド、  
N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3,5-ジメチルフェニル) -1,3-チ  
アゾール-2-イル] アセトアミド、  
N- [4- [4- (4-メトキシフェニル) -2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
5 ジル] ベンズアミド、  
N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-  
5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] フェニルアセトアミド、  
10 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] フェニルアセトアミド、  
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] フェニルアセトアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1,3-チアゾー  
15 ル-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] ベンズアミド、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
20 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -3- (4-メトキシフェニル) プロピオンアミド、  
N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
ル] -4-フェニルブチルアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
25 ジル] ベンズアミド、  
N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
ジル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ

- ル] ベンズアミド、  
 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
 ル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-  
 5 5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、  
 N- [4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-  
 5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾー  
 ル-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、  
 10 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾー  
 ル-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
 N-ベンジル-N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル  
 ] -2-ピリジル] アミン、  
 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
 15 ル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 N- [4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
 ル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イ  
 ル] -2-ピリジル] アミン、  
 20 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
 ジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリ  
 ジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
 N-ベンジル-N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル  
 25 ] -2-ピリジル] アミン、  
 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ  
 ル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 N- [4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジ

- ル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 5 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] ベンズアミド、  
 10 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] フェニルアセトアミド、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -3-フェニルプロピオンアミド、  
 N-ベンジル-N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、  
 15 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (3-フェニルプロピル) アミン、  
 N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] -N- (2-フェニルエチル) アミン、  
 20 N- (4-フルオロベンジル) -N- [4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスルホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジル] アミン、  
 (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、  
 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] ニコチンアミド、  
 25 (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリジル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ

- ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
 (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 5 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
 (S) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
 (R) -N- [4- (3-メチルフェニル) -5- (2- (1-フェニルエチルアミノ) -4-ピリ  
 ジル) -1,3-チアゾール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
 10 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
 ール-2-イル] ニコチンアミド、  
 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
 ール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
 15 ール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
 N- [5- (2-ベンジルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チアゾ  
 ール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チア  
 ザール-2-イル] ニコチンアミド、  
 20 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チア  
 ザール-2-イル] -2-メチルニコチンアミド、  
 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チア  
 ザール-2-イル] -2-クロロニコチンアミド、  
 N- [5- (2-ベンゾイルアミノ-4-ピリジル) -4- (3-メチルフェニル) -1,3-チア  
 25 ザール-2-イル] -2-メトキシニコチンアミド、  
 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チ  
 アゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-エチル-4- (3-メチルフェニル) -1,3-チ

- アゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-  
 チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2-プロピル-1, 3-  
 5 チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チ  
 アゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2-ブチル-4- (3-メチルフェニル) -1, 3-チ  
 アゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 10 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオ  
 フェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルチオ  
 フェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル  
 15 ホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [4- (3-メチルフェニル) -2- (4-メチルスル  
 ホニルフェニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 (S) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフ  
 エニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミン、  
 20 (R) -N- (1-フェニルエチル) -4- [2- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メチルフ  
 エニル) -1, 3-チアゾール-5-イル] -2-ピリジルアミンまたはその塩である請求  
 項1記載の剤。

14. ①閉経後または老人性の原発性骨粗鬆症、②炎症、血液系悪性疾患、内分  
 泌異常または薬剤投与に起因する続発性骨粗鬆症、③腫瘍の骨転移またはリウマ  
 25 チに伴う骨・関節組織の破壊または変形、④Paget 病または⑤高カルシウム血症  
 の予防・治療剤である請求項3記載の剤。

15. 哺乳動物に対して、p 38 MAPキナーゼ阻害薬または(および) TNF  
 - $\alpha$ 産生阻害薬の有効量を投与することを特徴とする疼痛の予防・治療方法。

16. 哺乳動物に対して、p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬の有効量を投与することを特徴とする破骨細胞の活性化抑制または（および）形成阻害方法。
17. 哺乳動物に対して、p 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬の有効量を投与することを特徴とする、①閉経後または老人性の原発性骨粗鬆症、②炎症、血液系悪性疾患、内分泌異常または薬剤投与に起因する続発性骨粗鬆症、③腫瘍の骨転移またはリウマチに伴う骨・関節組織の破壊または変形、④Paget 病または⑤高カルシウム血症の予防・治療方法。
18. 疼痛の予防・治療剤を製造するためのp 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬の使用。
19. 破骨細胞の活性化抑制または（および）形成阻害剤を製造するためのp 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬の使用。
20. ①閉経後または老人性の原発性骨粗鬆症、②炎症、血液系悪性疾患、内分泌異常または薬剤投与に起因する続発性骨粗鬆症、③腫瘍の骨転移またはリウマチに伴う骨・関節組織の破壊または変形、④Paget 病または⑤高カルシウム血症の予防・治療剤を製造するためのp 38 MAPキナーゼ阻害薬または（および）TNF- $\alpha$ 産生阻害薬の使用。
21. ピリジル基を含む化合物またはその塩の当該ピリジル基の窒素原子の  $\alpha$  位に置換基を導入することを特徴とする当該化合物またはその塩のP 450 阻害作用の軽減方法。
22. ピリジル基および芳香族炭化水素基を含む化合物またはその塩の当該芳香族炭化水素基に極性基を導入することを特徴とする当該化合物またはその塩のP 450 阻害作用の軽減方法。
23. さらに当該ピリジル基の窒素原子の  $\alpha$  位に置換基を導入する請求項 22 記載の方法。
24. P 450 がCYP 2C9、CYP 2D6またはCYP 3A4である請求項 21または22記載の方法。
25. 置換基が(i) ハロゲン原子、

- (ii)  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-16}$ アラルキル基〔これらの基は、オキソ、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルケニル、カルボキシ $C_{2-6}$ アルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{6-14}$ アリール、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{6-14}$ アリールオキシ、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ、メルカプト、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ、 $C_{6-14}$ アリールチオ、 $C_{7-16}$ アラルキルチオ、アミノ、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、モノ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{6-14}$ アリールアミノ、ホルミル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキル-カルボニル、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル、 $C_{7-16}$ アラルキルオキシ-カルボニル、5又は6員複素環カルボニル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイル、5又は6員複素環カルバモイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{6-14}$ アリールスルフィニル、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ、 $C_{6-14}$ アリールスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ、モノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、 $C_{6-14}$ アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシ、1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（この環状アミノは、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳

香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を有していてもよい)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし10員の芳香族複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナモイルおよびスルフェナモイルから成る群(置換基A群)から選ばれる置換基を1ないし5個有していてもよい]、

(iii) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、

(iv) 式:  $-(C=O)-R^5$ 、 $-(C=O)-OR^5$ 、 $-(C=O)-NR^5R^6$ 、 $-(C=O)-NHR^5$ 又は $-SO_2-R^7$

(式中、 $R^5$ は①水素原子、②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は③置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を、 $R^6$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を、 $R^7$ は①置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基又は②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基を示す)で示されるアシル基、

(v) アミノ基(このアミノ基は、①置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基若しくは $C_{7-16}$ アラルキル基、②置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし14員の複素環基、および③上記(iv)で示されるアシル



- 基から成る群から選ばれる置換基を1または2個有していてもよい)、
- (vi) 1個の窒素原子と炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員非芳香族環状アミノ基(この環状アミノ基は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{6-14}$ アリール、
- 5  $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、5ないし10員芳香族複素環基およびオキソから成る群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)、および
- (vii) 置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{6-14}$ アリールオキシ基または $C_{7-16}$ アラルキルオキシ基から選ばれる1ないし3個である請求項21または23記載の方法。
- 10 2.6. 極性基が(1)ハロゲン原子、(2)ヒドロキシ、(3)置換基A群から選ばれる置換基および上記(iv)で示されるアシルから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ、(4)ニトロ、(5)カルボキシ、(6)ホルミル、(7)置換基A群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ、(8)
- 15 キシーカルボニル、(9)シアノおよび(10)上記(1)~(9)で示される基を置換基として1ないし3個持つ $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{6-14}$ アリールから選ばれる1ないし3個である請求項22記載の方法。

## SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Pharmaceutical Composition

<130> 2915W00P

<150> JP 2001-175224

<151> 2001-6-11

<150> JP 2001-175273

<151> 2001-6-11

<160> 20

<210> 1

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

accactcgag atggactaca aggacgacga tgacaagtct caggagaggc ccacgttcta 60

cc 62

<210> 2

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 2

acccggtacc accaggtgct caggactcca tctct 35

<210> 3

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

&lt;400&gt; 3

acaagaattc ataacataatg gctcatcatc atcatcatca ticcaagcca cccgcaccca 60

a 61

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;400&gt; 4

tcccgctctag actatgagtc ttctcccagg at 32

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 45

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;400&gt; 5

ggctactttgg tggacgaggt ggccaaggag atggatgccg gctgc 45

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 45

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;400&gt; 6

gcagccggca tccatctcct tggccacctc gtccaccaag tagcc 45

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 34

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;400&gt; 7

cgcctctaga caagatgccc aacaacagca ctgc 34

<210> 8

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 8

cggggtcgac actactcaga attcttctca atgc

34

<210> 9

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 9

accactcgag atggactaca aggacgacga tgacaagict caggagaggc ccacgttcta 60

cc

62

<210> 10

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 10

acccgggtacc accaggtgct caggactcca tctct

35

<210> 11

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 11

acaagaattc ataacatatg gctcatcatc atcatcatca ttccaagcca cccgcaccca 60

a

61

<210> 12

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 12

tcccgctctag actatgagtc ttctcccagg at 32

<210> 13

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 13

ggctacttgg tggacgaggt ggccaaggag atggatgccg gctgc 45

<210> 14

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 14

gcagccggca tccatctcct tggccaccct gtccaccaag tagcc 45

<210> 15

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 15

accactcgag atggactaca aggacgacga tgacaagtct caggagaggc ccacgttcta 60

cc 62

<210> 16

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 16

accgggtacc accaggtgct caggactcca tctct 35

<210> 17

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 17

acaagaattc ataacatatg gctcatcatc atcatcatca ttccaagcca cccgcaccca 60

a 61

<210> 18

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 18

tcccgctctag actatgagtc ttctcccagg at 32

<210> 19

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 19

ggctacttgg tggacgaggt ggccaaggag atggatgccg gctgc 45

<210> 20

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 20

gcagccggca iccatctcct tggccacctc gtccaccaag tagcc

45

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05726

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 45/06, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496,  
31/5377, A61P29/00, 43/00//C07D417/04, 417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 45/06, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496,  
31/5377, A61P29/00, 43/00//C07D417/04, 417/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), REGISTRY (STN),  
JICST (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	MATSUMOTO, Masahito et al., Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is crucial in osteoclastogenesis induced by tumor necrosis factor, FEBS Letters, 2000, Vol.486, No.1, pages 23 to 28; Full text	1, 3, 14, 19, 20 4-13
X Y	WO 00/75131 A1 (Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.), 14 December, 2000 (14.12.00), Particularly, abstract; Claims; page 26, line 22 to page 27, line 10 & EP 1188754 A1	1, 2, 18, 20 4-13
X Y	WO 01/01986 A1 (LIPTON, Stuart A.), 11 January, 2001 (11.01.01), Particularly, abstract; Claims; page 17, line 17 to page 18, line 10 & EP 1196167 A1	1, 2, 18 4-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 August, 2002 (12.08.02)

Date of mailing of the international search report  
27 August, 2002 (27.08.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05726

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 01/10865 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 15 February, 2001 (15.02.01), Particularly, abstract; Claims & EP 1205478 A1 & JP 2001-114690 A	20 4,5,8-13 21-26
Y	WO 00/64894 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 November, 2000 (02.11.00), Particularly, abstract; Claims & EP 1180518 A1 & JP 2001-114779 A & BR 2000009952 A & NO 2001005156 A	6
Y	WO 00/63204 A2 (NOVARTIS-AG.), 26 October, 2000 (26.10.00), Particularly, abstract; Claims & WO 00/63204 A3 & EP 1224180 A2 & US 2002/049220 A1 & BR 2000010598 A & NO 2001004987 A	7
A	CHU, I et al., Validation of higher-throughput high-performance liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry assays to conduct cytochrome P450s CYP2D6 and CYP3A4 enzyme inhibition studies in human liver microsomes., Rapid Commun Mass Spectrom, 2000, Vol.14, No.4, pp.207-14	21-26

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05726

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 15 to 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1 to 20 relate to use of a p38MAP kinase inhibitor in treating pain, use of the p38MAP inhibitor in suppressing the activation of osteoclasts or inhibition of the formation thereof, use of a TNF- $\alpha$  production inhibitor in treating pain and use of the TNF- $\alpha$  production inhibitor in suppressing the activation of osteoclasts or inhibition of the formation thereof. Because of being different from each other in the active ingredient or therapeutic use, these inventions are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. Claims 21 to 25 relates to methods of relieving the P450-inhibitory effect which is not considered as relating to a group (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05726

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

of inventions so linked as to form a single general inventive concept with any of the above-described four groups of the inventions. Accordingly, this international application has five groups of inventions.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A61K45/00,45/06, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/5377, A61P29/00, 43/00 // C07D417/04, 417/14

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> A61K45/00,45/06, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/496, 31/5377, A61P29/00, 43/00 // C07D417/04, 417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), REGISTRY(STN), JICST(JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	MATSUMOTO, Masahito et al, Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is crucial in osteoclastogenesis induced by tumor necrosis factor, FEBS Letters, 2000, Vol.486, No.1, pp. 23-28, 文献全体	1, 3, 14, 19, 20 4-13
X Y	WO 00/75131 A1(帝国臓器製薬株式会社)2000.12.14 特に、Abstract, 請求の範囲, 第26 <sup>ページ</sup> -第22行-第27 <sup>ページ</sup> -第10行 & EP 1188754 A1	1, 2, 18, 20 4-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.08.02

国際調査報告の発送日

27.08.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬戸下 浩一

4 C

9 2 8 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/01986 A1(LIPTON, Stuart A.)2001.01.11	1, 2, 18
Y	特に、Abstract, Claims, 第17 <sup>段</sup> -ジ 第17行-第18 <sup>段</sup> -ジ 第10行 & EP 1196167 A1	4-13
X	WO 01/10865 A1(武田薬品工業株式会社)2001.02.15	20
Y	特に、Abstract, 請求の範囲	4, 5, 8-13
A	& EP 1205478 A1 & JP 2001-114690 A	21-26
Y	WO 00/64894 A1(武田薬品工業株式会社)2000.11.02 特に、Abstract, 請求の範囲 & EP 1180518 A1 & JP 2001-114779 A & BR 2000009952 A & NO 2001005156 A	6
Y	WO 00/63204 A2(NOVARTIS-AG)2000.10.26 特に、Abstract, Claims & WO 00/63204 A3 & EP 1224180 A2 & US 2002/049220 A1 & BR 2000010598 A & NO 2001004987 A	7
A	CHU, I et al, Validation of higher-throughput high-performance liquid chromatography/atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry assays to conduct cytochrome P450s CYP2D6 and CYP3A4 enzyme inhibition studies in human liver microsomes., Rapid Commun Mass Spectrom, 2000, Vol.14, No.4, pp.207-14	21-26

## 第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

p 3 8 M A P キナーゼ阻害薬または (および) T N F -  $\alpha$  産生阻害薬を含有してなる疼痛の予防・治療または (および) 破骨細胞の活性化抑制または (および) 形成阻害に関する

また、ピリジル基を含む化合物またはその塩の当該ピリジル基の窒素原子の  $\alpha$  位に置換基を導入することまたはピリジル基および芳香族炭化水素基を含む化合物またはその塩の当該芳香族炭化水素基に極性基を導入することを特徴とする当該化合物またはその塩の P 4 5 0 阻害作用の軽減方法に関する。

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15-17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 15-17 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-20 は、p 38 MAP キナーゼ阻害薬の疼痛治療への用途、p 38 MAP キナーゼ阻害薬の破骨細胞の活性化抑制または形成阻害への用途、TNF- $\alpha$  産生阻害薬の疼痛治療への用途、TNF- $\alpha$  産生阻害薬の破骨細胞の活性化抑制または形成阻害への用途に関するものであり、これらは互いに、有効成分又は治療用途が異なり、単一の一般的概念を形成するように連関している一群の発明にあたらない。請求の範囲 21-25 は化合物の P 450 阻害作用の軽減方法に関するものであり、請求の範囲 1-20 の上記4つのいずれとも単一の一般的概念を形成するように連関している一群の発明にあたらない。よって、この国際出願には5つの発明がある。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**